RÉACTIONS TRANSANNULAIRES DU LONGIFOLÈNE

PAR

DANIEL HELMLINGER

STRASBOURG 1969

N° d'ordre: 506

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

DANIEL HELMLINGER

DOCTEUR DU TROISIÈME CYCLE
ATTACHÉ DE RECHERCHES AU C.N.R.S.

PREMIÈRE THÈSE

RÉACTIONS TRANSANNULAIRES DU LONGIFOLÈNE

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenue le 1er mars 1969 devant la Commission d'Examen:

M.M. G. OURISSON	Président
J. STREITH	Membre du Jury
R. WEISS	Membre du Jury

Imprimé Berenz
Représentant: M. Kiefer – Nouvelle Cité 17 – 67 Lingolsheim

UNIV.
LEIDEN
MBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DES SCIENCES

Edition de Novembre 1968

Doyen : Professeur J.H. VIVIEN
Doyens Honoraires : A.KIRRMANN, P.LACROUTE, H.J.MARESQUELLE, G.MILLOT
Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN, G.CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, J.DENY, Ch.EHRESMANN, M.FRECHET, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, Ch.SADRON, E.TERROINE, H.VILLAT, H.WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

Maître de Conférences Honoraire : R.WEIL.

Professeurs :

H.J. MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
H. FORESTIER	T.	Chimie générale
J. ROTHE	T.	Physique du Globe
P. LACROUTE	T.	Astronomie
J.H. VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A. MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S. GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L. SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J. BYE	T.	Chimie Physique
R. LOMBARD	T.	Chimie organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie nucléaire
S. GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P. JOLY	T.	Biologie générale
H. BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P. CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G. MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R. LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H. SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R. ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A.GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S. NIKITINE	T.	Physique générale
F. STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B. WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J. BRENET	T.	Electrochimie
G. OURISSON	T.T.P.	Chimie
A. COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R. CERF	T.	Physique générale
J. FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P. TAGLANG	T.	Physique
J.P. LONCHAMP	T.T.P.	Physique
A. DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B. DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R. ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A. ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L. HIRTH	T.	Microbiologie
A. SIGOT	P.S.C.	Zoologie
A. FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	T.T.P.	Physique
P. MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P. EBEL	T.	Chimie biologique
J. PARROD	T.T.P.	Chimie
R. WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D. MAGNAC	T.T.P.	Physique
M. DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P. ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D. BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
E. DANIEL	T.	Physique expérimentale
P. CHEVALLIER	T.	Physique
J. GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides
P. CARTIER	T.	Mathématiques
G. REEB	T.	Topologie
R. CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J. WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme BRINI M.	P.S.C.	Chimie

/...

R. BARO ..... P.S.C. Physique
H. DURANTON ..... P.S.C. Botanique
R. WEISS ..... T.T.P. Chimie
P. FEDERLIN ..... T.T.P. Chimie
J. LERAY ..... P.S.C. Physique
J.P. SCHWING ..... P.S.C. Chimie
M. SIESKIND ..... P.S.C. Physique
G. MONSONEGO ..... T. Physique théorique
P. GABRIEL ..... T.T.P. Mathématiques
C. WIPPLER ..... T. Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A. MEYER ..... T.T.P. Mathématiques
G. WEILL ..... P.S.C. Physique
J.M. BLOCH ..... T. Chimie
A. CLAUSS ..... P.S.C. Chimie
E. FOLLENIUS ..... P.S.C. Zoologie
J. LUCAS ..... P.S.C. Géologie
J.J. TIEBOLD ..... P.S.C. Biologie animale
G. GLAESER ..... T. Mathématiques
J.H. WEIL ..... P.S.C. Chimie biologique
D. FOATA ..... P.S.C. Mathématiques

Professeurs associés :

A. BANDERET (E.A.H.P.) - R. CLELAND (Physique) - G. PEROLD (Chimie) - J.SAMPSON (Math.)-

Maîtres de Conférences :

H. DANAN ..... Physique
Mme WINTER Chr. ..... Physique
J.P. EBERHART ..... Minéralogie
Mme D. CAGNIANT ..... Chimie
X. FERNIQUE ..... Mathématiques
J. STREITH ..... Chimie
F. GAUTIER ..... Physique propédeutique
G. SUTTER ..... Physique électronique
J.M. LEHN ..... Chimie
Cl. ROBERT ..... Physique
Fr. LACROUTE ..... Biologie végétale
A. GIRARDIE ..... Biologie animale
M. GOUNOT ..... Botanique
J. DEHAND ..... Chimie minérale
J. PRADINES ..... Mathématiques
F. BECKER ..... Physique mathématique
M. KAROUBI ..... Mathématiques
A. MIGNOT ..... Mathématiques appliquées
R. VOLTZ ..... Physique théorique
A. MICHARD ..... Géologie
J.M. GIRAUD ..... Mathématiques
Y. BOULANGER ..... Chimie biologique
D. DACUNHA-CASTELLE ..... Mathématiques
J.P. BRETAGNOLLE ..... Mathématiques

Maîtres de Conférences associés :

V. AVANISSIAN (Mathématiques) - J. APSIMON (Chimie) - R. CAIROLI (Mathématiques) -
E. DADE (Mathématiques) - H. GOLDWHITE (Chimie) - G. LETTA (Mathématiques) -
G. RINEHART (Mathématiques) - M. SZYMONA (Chimie biologique) -

Secrétaire général de la Faculté : G. SAINT-PE.

A ma mère

En signe d'affection
et de gratitude

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548025_0025

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur G. Ourisson. Je lui dois le sujet de ce travail dont il a suivi le développement avec le plus grand intérêt, en me guidant par ses conseils éclairés.

Je le remercie en outre très vivement pour la formation qu'il m'a donnée.

Je tiens également à remercier

Messieurs les Professeurs J. Streith et R. Weiss qui ont accepté de juger cette thèse,

ceux qui, pour la partie expérimentale m'ont aidé en effectuant certaines mesures spectrales

enfin tous mes camarades de laboratoire pour leur amitié.

Dix ans, environ avant le début de ce travail, Naffa (1), lors de son étude structurale du longifolène, avait obtenu par addition de tétrachlorure de carbone en présence de peroxydes sur le longifolène un produit d'addition de formule brute C16 H24 Cl4. La structure du longifolène ayant été prouvée entre-temps, Naffa et Ourisson (41) proposèrent pour ce composé une structure qui, comme nous le montrerons, s'est révélée inexacte. Nous avons repris ce travail. L'élucidation de la structure de ce composé nous a conduit à la découverte des réactions transannulaires homolytiques et hétérolytiques du longifolène.

Dans le premier chapitre de cette thèse, après une introduction sur les réarrangements de radicaux, nous montrerons que, le longifolène présente une conformation particulièrement favorable à une migration transannulaire homolytique d'un type non décrit jusqu'à présent dans la littérature.

Dans le deuxième chapitre, nous décrivons deux réactions transannulaires hétérolytiques. Lorsque les conditions ne sont pas favorables à de telles réactions, nous montrerons qu'une autre réaction est susceptible d'intervenir, à savoir une contraction de cycle rétropinacolique.

Dans le troisième chapitre enfin, nous montrerons qu'une autre réaction transannulaire peut avoir lieu dans ce système, à savoir une cyclisation transannulaire faisant intervenir le phénomène intéressant du retour interne .

L'ensemble de cette thèse comprend donc la description de réactions diverses, généralisables à d'autres systèmes que celui du longifolène , et ayant pour trait commun de mettre en jeu des réactions intramoléculaires sur le cycle moyen présent dans la structure du longifolène.

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction générale..... 1

CHAPITRE I

Réactions transannulaires homolytiques du longifolène.

- Introduction : Réarrangements de radicaux..... 6
- Réaction de Kharasch sur le longifolène..... 24
- Nouvelle hypothèse structurale proposée..... 26
- Addition de quelques polyhalométhanes sur le longifolène..... 27
- Conformation du longifolène..... 28
- Mécanisme de l'addition transannulaire du bromotrichlorométhane sur le longifolène..... 32
- Autres exemples de réactions transannulaires homolytiques..... 34
- Etude chimique de la structure du produit d'addition du bromotrichloromethane sur le longifolène..... 36
- Bibliographie..... 41

CHAPITRE II

Concurrence entre réaction transannulaire hétérolytique et réarrangement rétropinacolique dans la série du longifolène.

A.-Introduction : Réarrangements transannulaires hétérolytiques..... 46

-Effet des substituants sur les réactions transannulaires..... 47

-Obtention de longifolène par solvolyse du bromo-3α (7βH) longifolane..... 50

-Obtention d'aldéhyde isolongifolique par adsorbtion du bromo-3α (7βH)longifolanol-15sur une colonne d'alumine..... 55

B.- Introduction : Contraction de cycle rétropinacolique..... 57
Solvolyse du produit d'addition..... 59
Solvolyse de l'ester bromé..... 60
- Synthèse du sativène..... 65
- Arguments en faveur de la structure du produit d'addition..... 66
- Bibliographie..... 71

CHAPITRE III

Cyclisation transannulaire et retour interne dans la série du longifolène.

- Introduction : A) Cyclisation transannulaire ; B) Retour interne..... 74
- Cyclisation et retour interne dans la série du longifolène..... 79
- Action du tétracétate de plomb sur l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane..... 82
- Ions carbonium en tête de pont..... 88
- Intervention du cation en 7 dans le système du cyclo [3 : 15] longifolane..... 90
- Bibliographie..... 91

Conclusion..... 93

Publication..... 97

Partie expérimentale..... 107

C H A P I T R E I

REACTIONS TRANSANNULAIRES HOMOLYTIQUES DU LONGIFOLENE.

REARRANGEMENTS DE RADICAUX

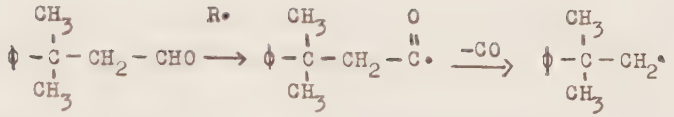
Les réarrangements de radicaux (2) sont moins bien connus que les réarrangements ioniques.

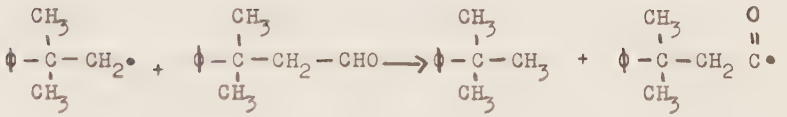
Pourtant ce phénomène est moins exceptionnel qu'on ne l'avait longtemps supposé. Ces réactions peuvent avoir des applications synthétiques intéressantes (20) dans les cas où les conditions de la réaction sont favorables. Nous considérons les principaux types de transpositions de radicaux, en insistant plus particulièrement sur les migrations d'hydrogène vers un atome de carbone porteur d'un radical. Nous envisagerons aussi la possibilité de transpositions du type Wagner-Meerwein homolytiques.

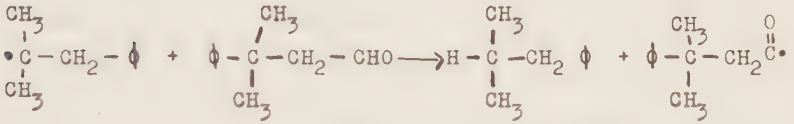
I MIGRATIONS 1,2 D'UN GROUPEMENT ARYLE

Les réarrangements radicalaires les mieux connus sont ceux où un groupement aryle migre vers un atome de carbone adjacent, porteur d'un radical.

Ainsi, le traitement du phénylisovaléraldéhyde (3) avec des peroxydes donne les résultats suivants :







Ce système est particulièrement favorable au réarrangement. En effet, un radical primaire se réarrange en un radical tertiaire plus stable. On peut obtenir jusqu'à 60 % de produit réarrangé.

II MIGRATIONS 1,2 D'UN HALOGENE

Il existe de bonnes preuves de migrations 1,2 d'halogènes. Ainsi, par addition (initiée par les péroxydes)

d'acide bromhydrique sur le trichloropropène (4), on obtient le trichloro-1,1,2 bromo-3 propane.

$$Br^{\bullet} + CH_2 = CH - C\,Cl_3 \longrightarrow CH_2\,Br - \dot{C}H - C\,Cl_3$$

$$CH_2\,Br - \dot{C}H - C\,Cl_3 \longrightarrow CH_2\,Br - CH_2\,Cl - \dot{C}\,Cl_2$$

$$CH_2Br - CH_2\,Cl - \dot{C}\,Cl_2 + H\,Br \longrightarrow CH_2\,Br - CH_2\,Cl - CH\,C\,Cl_2$$

De la même manière, l'addition de mercaptans ou de brome sur le trichloropropène conduit à des produits réarrangés.

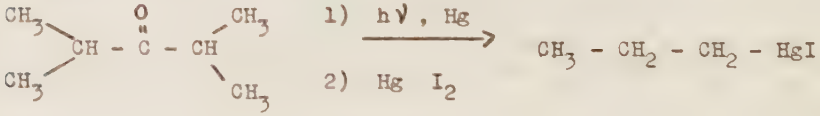
$$RSH + CH_2 = CH - C\,Cl_3 \longrightarrow RS - CH_2 - CH\,Cl - CH\,Cl_2$$

$$Br_2 + CH_2 = CH - C\,Cl_3 \longrightarrow CH_2\,Br - CH\,Cl - C\,Cl_2\,Br$$

III MIGRATION D'UN HYDROGENE

1 A) Migration 1,2 d'un hydrogène vers un atome de carbone

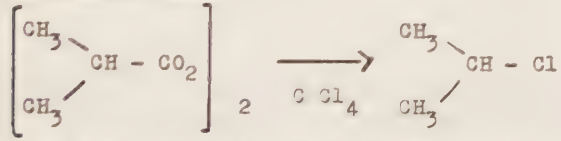
Glazebrooke et Pearson (5) signalent que la photolyse de la di-isopropylcétone en présence de mercure, suivie d'un traitement du composé organomercurique obtenu par de l'iodure mercurique, donne de l'iodure de n-propylmercure.



On aurait isomérisation du radical isopropyle en radical n-propyle.

$$CH_3 - \overset{\bullet}{C}H - CH_3 \longrightarrow CH_3 - CH_2 - CH_2\bullet$$

Ces résultats ont été mis en doute par Kharasch (6). Celui-ci a en effet montré que les radicaux isopropyles, formés par décomposition du peroxyde d'isobutyrile, ne se réarrangent pas.



Il ne put déceler la présence de chlorure de n-propyle. Il en conclut qu'il n'y avait pas d'isomérisation du type :

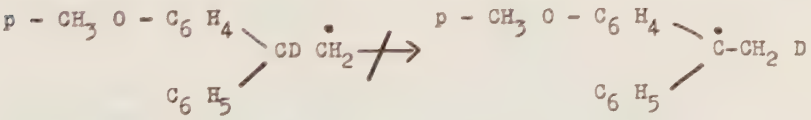
$$CH_3 - \overset{\bullet}{C}H - CH_3 \longrightarrow CH_3 - CH_2 - CH_2\bullet$$

D'un autre côté, la photolyse de la di-n-propyl-cétone (7) ne donne que du n-hexane.

La photolyse de la di-isopropyl-cétone (8) donne 95 % de diméthyl -2,3 butane.

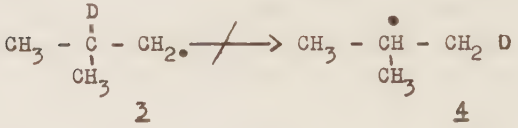
Par pyrolyse du di-n-propylmercure (9) sous pression réduite, Billinge et Gowenlock ont obtenu de l'hexane pur ; par pyrolyse du di-isopropylmercure, ils obtinrent du diméthyl -2,3 butane pur.

Curtin et Kauer (10) ont trouvé que lors de la décarbonylation du β - deutério β - phényl β - (p méthoxyphényl) - propionaldéhyde il n'y a pas d'isomérisation du type 1 - 2



1 2

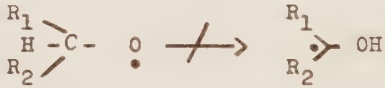
Brown et Russel (11) montrèrent qu'aucune isomérisation du type 3 → 4 n'a lieu lors de la chloration en phase liquide de l'isobutane marqué.



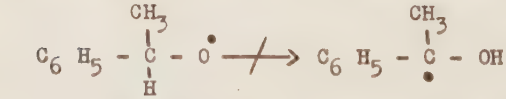
3 4

1 B) Migration 1,2 d'un hydrogène vers un oxygène

Kornblum (12) a montré qu'il n'y a pas de réarrangement du type :



En effet, la décomposition du nitrite d'octyle - 2 à 100° en phase liquide produit de l'octanol - 2 avec rétention de configuration. L'intervention du radical sec - octyle aurait donné du produit racémisé.
De même, la décomposition du peroxyde mixte d'α - phényléthyle et de t. butyle (13) en présence de thiophénol produit de l'alcool α - phényléthylique optiquement actif.



2) Migration 1,3 d'un hydrogène vers un atome de carbone.

Reutov (14) a étudié la décomposition dans le tétrachlorure de carbone à l'ébullition du peroxyde de n - butyrile marqué par ^{14}C en α . Il a ainsi obtenu 4 % de chlorure marqué en γ , fait qu'il a expliqué par une migration 1,3 d'un atome d'hydrogène. (5 → 6)

$$(CH_3 - CH_2 - \overset{*}{CH_2} - CO_2)_2 \longrightarrow 2\ CH_3 - CH_2 - \overset{*}{CH_2}\ Cl + 2\ CO_2 + C\ Cl_3 - C\ Cl_3$$

5 6

3) Migration 1,4 d'un hydrogène vers un atome de carbone

De Tar et Weiss (15), en étudiant la décomposition du peroxyde de δ phénylvaleryle, ne purent mettre en évidence de produit résultant d'une migration 1,4

4 A) Migration 1,5 d'un hydrogène vers un atome de carbone

Grob et Kammuler (16) ont étudié la pyrolyse du peroxyde de l'acide ε - phénylcaproïque. Parmi les produits obtenus, ils ont caractérisé le diphényl 5,6-décane (4,5%) dont la formation peut être due au réarrangement :

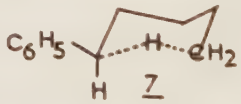
$$C_6 H_5 - CH_2 - (CH_3)_3 - CH_2\bullet \longrightarrow C_6 H_5 - \underset{\bullet}{CH} - (CH_2)_3 - CH_3$$

suivi d'une recombinaison des radicaux formés.

On pourrait supposer que ce produit se forme par l'action de radicaux sur le n-amylbenzène, suivie d'une recombinaison des radicaux benzyliques formés.

$$R\bullet + C_6H_5 - CH_2 - (CH_2)_3 - CH_3 \longrightarrow RH + C_6H_5\dot{C}H - (CH_2)_3 - C$$

Pourtant, l'expérience suivante favorise l'hypothèse d'un réarrangement intramoléculaire. Lorsque la décomposition thermique est effectuée dans le cumène, il serait vraisemblable que les radicaux réagissent à l'intérieur de la cage de solvant ; ils devraient donc réagir avec le cumène plutôt qu'avec le n-amylbenzène, ce qui devrait diminuer le rendement en diphényl -5,6 décane. Dans ces conditions, le rendement en diphényl -5,6 décane se trouve au contraire augmenté. Comme nous l'avons vu, lors de la décomposition du peroxyde de δ-phénylvalératyle on n'isole pas de produits résultants d'une migration 1,4. Une telle différence entre les radicaux $C_6H_5(CH_2)_3 - CH_2\bullet$ et $C_6H_5(CH_2)_4CH_2\bullet$ peut résulter du fait que ce dernier peut présenter une conformation favorable au réarrangement, avec état de transition à six centres.



Freidlina et ses collaborateurs ont montré que la télomérisation d'éthylène dans l'acide acétique, en présence de peroxyde de t-butyle, produit des acides de structure normale (acides butanoïque, hexanoïque, octanoïque, décanoïque) et des acides éthyl -2 héxanoïque et butyl -2 hexanoïque. Il ne se forme pratiquement pas d'acide éthyl -2 butanoïque.

La formation des acides normaux est expliquée par le schéma suivant :

$$RO^{\bullet} + CH_3\,CO_2\,H \longrightarrow ROH + {}^{\bullet}CH_2 - CO_2\,H$$

$$^{\bullet}CH_2\,CO_2\,H + n\,CH_2 = CH_2 \longrightarrow \overset{\bullet}{C}H_2 - (CH_2\,CH_2)\,n\,CO_2\,H$$

$$^{\bullet}CH_2 - (CH_2 - CH_2)\,n\,CO_2\,H + CH_3\,CO_2\,H \longrightarrow$$

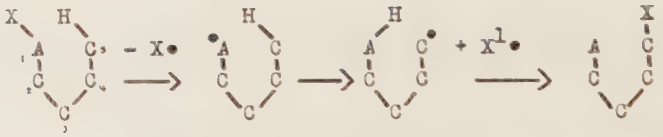
$$H\,(CH_2)\,(2n+1)\,CO_2\,H + {}^{\bullet}CH_2\,CO_2\,H$$

Pour expliquer la formation des acides iso, Freidlina et ses collaborateurs ont suggéré le réarrangement de 8 en 9, mettant en jeu une migration 1,5

8 $^{\bullet}CH_2 - (CH_3)_3\,CH_2\,CO_2\,H \longrightarrow CH_3\,(CH_2)_3\,\overset{\bullet}{C}H\,CO_2\,H$ 9

$$CH_3(CH_2)_3\overset{\bullet}{C}HCO_2H + nCH_2 = CH_2 \longrightarrow CH_3(CH_2)_3\,CH - CO_2H$$

$$\qquad\qquad\qquad



La réaction débute par une homolyse thermique ou photochimique de la liaison A - X ; ensuite, il y a migration de l'hydrogène en 5 vers A. Le radical formé réagit enfin avec $X^1\bullet$ (qui peut être identique à X$\bullet$).

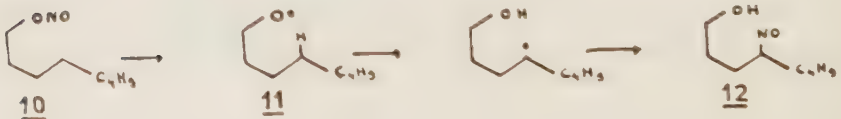
La réaction de Hoffmann - Loeffler - Freytag (18) offre un exemple avec migration vers un atome d'azote. Pourtant, les migrations les plus importantes sont celles où A est un oxygène.

Un radical sur un atome d'oxygène peut être engendré par la photolyse de nitrites (19) (A = O, X = NO) ou celle des hypochlorites (20) (A = O, X = Cl)

Plus récemment, d'autres méthodes on été décrites ; ainsi l'oxydation des alcools au tétracétate de plomb (21) et la coupure des hypoiodites.(22)

a) Réaction de Barton (19)

Un hydrogène en position 5 par rapport à un nitrite organique, échange sa position avec le groupement nitroso. Ainsi par exemple par photolyse du nitrite de n-octyle (23) 10, on obtient le dimère du nitroso - 4 octanol - 1 12

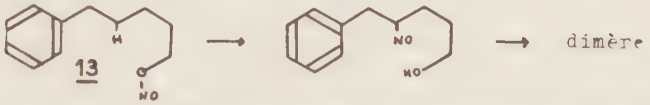


10 11 12

Par photolyse, il y a tout d'abord rupture de la liaison azote - oxygène et formation d'un radical alkoxy 11 et de NO•. Le radical alkoxy arrache un hydrogène en 5. Le radical NO• se recombine avec le radical alkyle. Le produit obtenu 12 peut ensuite se dimériser.

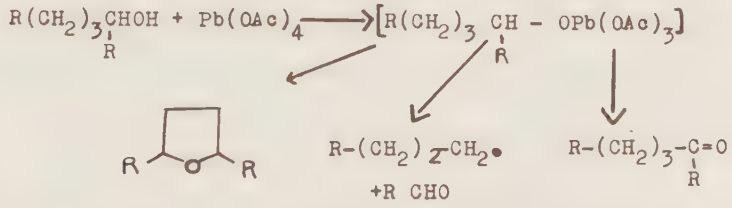
Une des conditions de la réaction de Barton est la possibilité de formation d'un état de transition à six centres. Ainsi, le nitrite de phényl -3 propyle - 1 (24), qui nécessiterait un état de transition à cinq centres lors de l'abstraction d'hydrogène, ne donne pas la réaction de Barton.

L'irradiation du nitrite de phényl - 5 butyle - 1 (24) 13 donne le produit attendu même si un hydrogène benzylique aurait pu être arraché dans un état de transition à 7 centres. (24)



b) Action du tétracétate de plomb sur les alcools (2c, 25)

L'oxydation des alcools, par le tétracétate de plomb, dans les solvants non polaires, produit différents composés provenant d'une acétylation (acétate de l'alcool), d'une cyclisation (éther), de fragmentation ou d'oxydation.

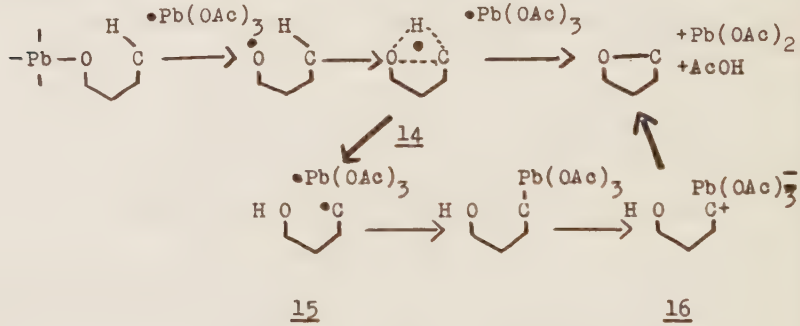


Dans tous les cas, la première étape est la formation d'un alcoxyde de plomb.

Formation de l'éther. (2c)

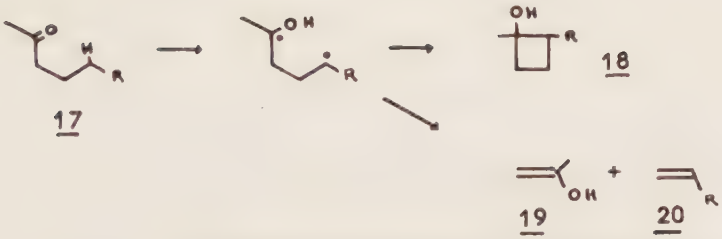
Lorsque tous les centres sont fixés dans une conformation favorable à une abstraction d'hydrogène, la rupture homolytique de la liaison, conduit directement à l'éther par oxydation de 14 (peut être par de radicaux triacétate de plomb).

Lorsque le groupement hydroxyle et la liaison C - H qui est attaquée ne sont pas maintenus dans une conformation fixe (alcools aliphatiques) la réaction conduit à une paire de radicaux 15, qui, par un transfert électronique, peut donner une paire d'ions 16 qui permet d'obtenir l'éther.



c) Photochimie des cétones

Un groupement carbonyle acyclique excité photochimiquement est susceptible d'arracher un hydrogène en position γ

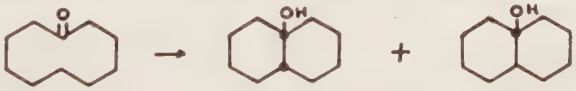


17 18 19 20

Le radical formé peut se stabiliser par cyclisation ou par fragmentation.

Ainsi, l'irradiation de l'octanone -2 17 (R = n C_3 H_7) (26) donne les composés 18, 19 et 20.

La raison pour laquelle il y a attaque en γ est la proximité de ces hydrogènes du groupement carbonyle. Lorsque, pour certaines structures, un autre atome d'hydrogène est plus proche du carbonyle excité, c'est cet atome qui est transféré. Ainsi, la photolyse de la cyclodécanone 21 (27) conduit aux composés bicycliques. 22 et 23



21 22 23

d) Caractéristiques générales des migrations 1,5 vers un oxygène (2c)

* L'état de transition le plus favorable à un transfert d'hydrogène vers un atome d'oxygène porteur d'un radical est un cycle à six chaînons en conformation chaise. La plupart du temps, l'abstraction d'hydrogène se fait sur un atome de carbone en 5. Pourtant l'abstraction en 6 est également possible lorsque les centres réactionnels sont maintenus dans une conformation favorable. On ne connaît pas par contre les migrations 1,2 ou 1,3 correspondantes.

* La réactivité des hydrogènes tertiaires est plus grande que celle des hydrogènes secondaires, qui

est elle même plus grande que celle des hydrogènes primaires.

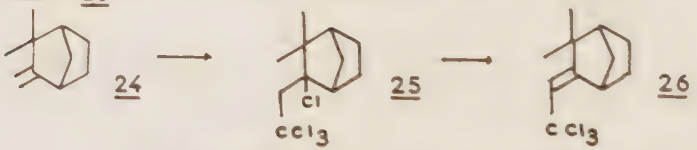
* La conformation la plus favorable au transfert d'hydrogène est celle où la distance entre le radical oxygène et le carbone porteur de l'hydrogène est comprise entre 2,5 à 2,7 Å. (2c)

IV MIGRATIONS 1,2 D'UN GROUPEMENT ALCOYLE.

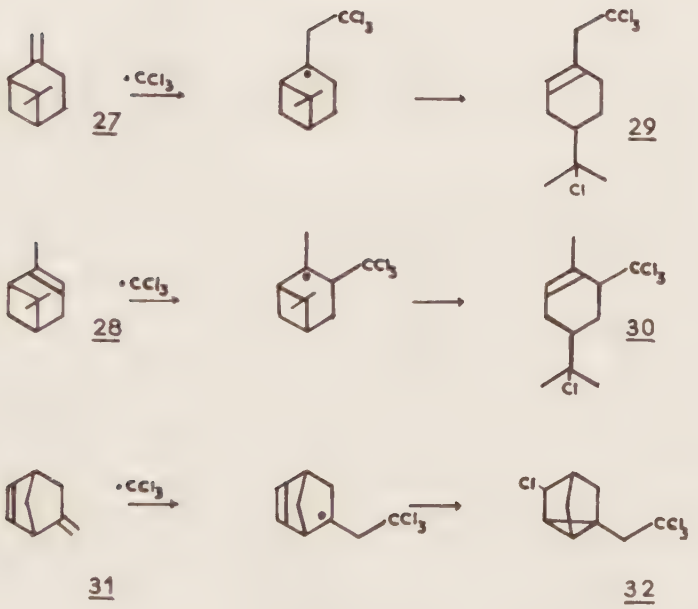
Radicaux libres et transpositions du type Wagner - Meerwein.

Des réarrangements analogues aux transpositions du type Wagner - Meerwein ne se produisent pas lorsque l'on engendre un radical sur une molécule cyclique pontée.

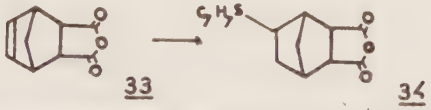
En effet, le camphène 24 (28) fournit, avec le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de benzoyle, le produit d'addition 25 non réarrangé, dont l'atome de chlore tertiaire est aisément éliminé pour donner 26



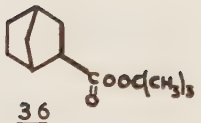
Le β -pinène 27 et l'α-pinène 28 (30) donnent par addition de tétrachlorure de carbone des produits d'ouverture de cycle (29 et 30) et le méthylène - 5 bicyclo [2,2,1] heptène 31 (31) un composé de structure 32



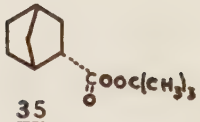
Berson et Jones (32) ont additionné le p-thiocrésol sur le composé 33. Ils ont obtenu un composé non réarrangé 34



Bartlett et Pincock (33) ont étudié la décomposition des peresters t-butyliques des acides endo et exo-norbornyliques 35 et 36. Le rapport des vitesses k exo / k endo est de 4/1. Les auteurs estiment que cette augmentation de vitesse pour le composé exo est insuffisante pour indiquer la participation de la liaison 1-6 dans l'étape déterminant la vitesse.

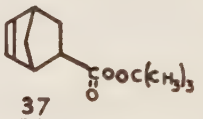


36

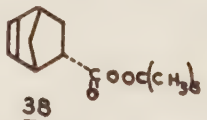


35

Martin et De Jongh (34) ont confirmé les conclusions de Bartlett. Ils ont étudié la décomposition des peresters 37 et 38. La liaison π C 5 - C 6 n'intervient pas dans l'étape déterminant la vitesse de décomposition du perester.

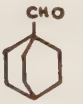


37



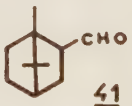
38

Doering, Farber et Sprecher (35) ont étudié la décomposition du méthyléthylisobutylacétaldéhyde, du bicyclo [2,2,2] octane-2-carboxaldéhyde 39 et de l'apocamphane -1-carboxaldéhyde 40 , et Berson (36) la décarbonylation du camphane-2-carboxaldéhyde 41



39

40



41

Dans tous ces cas, le radical formé ne se réarrange pas. Il se stabilise en empruntant un atome d'hydrogène au solvant et fournit donc l'hydrocarbure saturé en C_{n-1}.

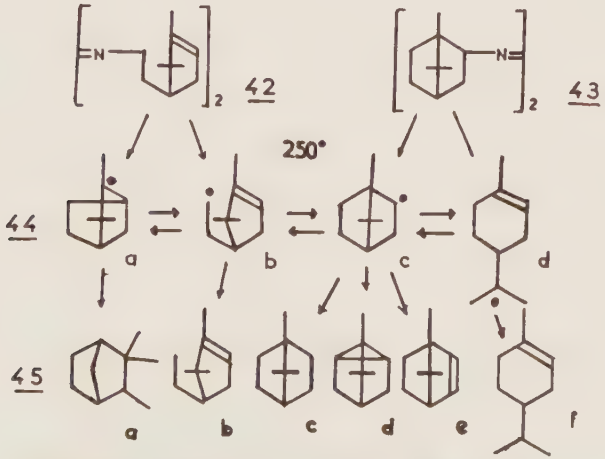
Berson et ses collaborateurs (37) ont étudié la décomposition des composés azoïque du type 42 et 43. Ces auteurs estimèrent qu'une haute température (250°) favoriserait les réarrangements. De petites quantités du produit réarrangé 45a ont été observées.

Pourtant Berson spécifie qu'iln'existe plus aucune ressemblance entre le mécanisme radicalaire de la

présente réaction et le mécanisme ionique de solvolyse de produits du même genre. Le tableau ci-dessous indique les produits obtenus 45 a, b, c, d, e, f, ainsi que la distribution de ces produits.

Si la décomposition des composés 42 et 43 passait par le même ion non-classique, la distribution des produits obtenus devrait être la même, ce qui n'est pas le cas.

D'autre part, aucune augmentation de vitesse ne met en évidence la participation de la liaison : $C_1 - C_6$ dans l'état de transition. Les vitesses observées sont comparables à celles observées avec des composés azoïques simples.



43	0.035	> 0.01	1.0	0.02	0.01	0.17
42	0.50	21	1.0	TRACE	0.29	0.34

ETAT DE TRANSITION DU REARRANGEMENT

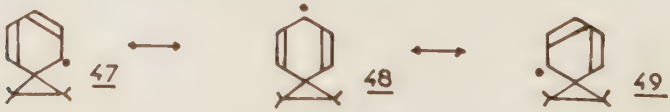
Pourquoi les réarrangements de radicaux 1,2 ne sont-ils pas observés, lorsque le groupe qui migre est un alcoyle ou un hydrogène, alors que ce genre de réarrangement est bien connu dans le cas des ions carboniums ?

La raison pourrait être liée à la nature de l'état de transition 46 dans lequel le groupement R est plus ou moins lié aux atomes de carbone.

46

On peut formuler de tels états de transition (38), grâce à la méthode LCAO, comme ayant 3 orbitales atomiques ayant un recouvrement mutuel, l'une centrée sur chaque carbone, l'autre centrée en R. On obtient ainsi une orbitale moléculaire fortement liante et deux orbitales antiliantes. Pour les réarrangements d'ions carbonium, les deux électrons associés au groupement qui migre sont placés dans l'orbitale la plus basse, liante, et forment donc un état de transition très favorable. Dans le cas des réarrangements radicalaires, l'électron célibataire doit être mis dans l'orbitale moléculaire antiliante la plus basse, ce qui produira un état de transition beaucoup moins favorable. Nous avons vu que l'on n'observe pas de migration 1,2 d'un hydrogène ou d'un groupement alcoyle vers un carbone ou un oxygène porteur d'un radical.

Dans le cas où le groupement qui migre est un groupe aryle, on remarque que l'intermédiaire ponté peut avoir des structures supplémentaires 47, 48 et 49



47 48 49

Semenov (39) d'un autre côté, a proposé que le réarrangement pouvait se faire si l'angle d'attaque d'un autre atome dans la même molécule sur le centre radicalaire était favorable. En effet, des calculs de mécanique quantique approchés ont montré qu'une liaison σ a de bonnes chances d'être attaquée si le centre radicalaire est situé en un point colinéaire avec la liaison rompue. Pour les migrations 1,2, la déviation par rapport à cette orientation favorable est très forte.

En conclusion, on peut dire qu'il existe d'assez nombreux exemples de réarrangements radicalaires 1,2 lorsque le groupement qui migre est un halogène ou un groupement aryle. On ne connaît par contre pas de réarrangements analogues lorsque le groupement qui migre est un hydrogène ou un groupement alcoyle. Il existe d'autre part de bons exemples de migrations d'hydrogène 1,5 vers un carbone porteur d'un radical. Les migrations 1,5 d'un hydrogène vers un oxygène porteur d'un radical sont bien connues et ont des applications synthétiques importantes.

REACTION DE KHARASCH SUR LE LONGIFOLENE.

On désigne sous le nom de réactions de Kharasch les réactions d'addition sur une oléfine, d'une molécule susceptible de se couper homolytiquement. Kharasch (40) en trouva en effet le premier exemple en 1945. Il montra que le chloroforme s'additionnait sur l'octène-1 et donnait le tétrachloro-1, 1, 1, 3 nonane et le trichloro-1, 1, 3 nonane. Depuis, de nombreux autres composés se sont révélés réagir de cette façon. En plus des polyhalométhanes, on peut citer les aldéhydes, les alcools, les amines, les esters.

Donc, soit un composé A - B susceptible de se couper homolytiquement suivant I. Il s'additionnera sur une double liaison suivant II. La réaction sera initiée par des générateurs de radicaux libres.

$$\text{I.}\quad A\ B \longrightarrow A\bullet + B\bullet$$

$$\text{II.}\quad A\bullet + CH_2 = CH - R \longrightarrow A - CH_2 - \underset{\bullet}{CH} - R$$

$$A - CH_2 - \underset{\bullet}{CH} - R + AB \longrightarrow A - CH_2 - \underset{B}{CH} - R + A\bullet$$

En nous intéressant plus spécialement aux polyhalométhanes, la suite de réactions s'écrira, pour le bromotrichlorométhane, par exemple :

$$Br\ C\ Cl_3 \longrightarrow Br\bullet + \bullet C\ Cl_3$$

$$\bullet C\ Cl_3 + CH_2 = CH - R \longrightarrow Cl_3\ C - CH_2 - \underset{\bullet}{CH} - R$$

$$Cl_3\ C - CH_2 - \underset{\bullet}{CH} - R + Br\ C\ Cl_3 \longrightarrow Cl_3\ C - CH_2 - \underset{Br}{CH} - R + \bullet C\ Cl_3$$

C'est donc une addition de Br. C Cl_3 sur la double-liaison.

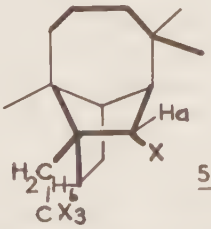
De nombreuses oléfines, qu'elles soient simples ou substituées donnent d'excellents rendements en produit d'addition. Avec le bromo-

trichlorométhane, la réaction est plus aisée qu'avec le tétrachlorure de carbone. On n'a besoin que de peu d'initiateur ; l'initiation pourra être faite photochimiquement en utilisant une lampe ordinaire. La facilité de la scission de la liaison carbone-brome diminue la formation de télomères. On obtient de hauts rendements en produit d'addition 1,1, même avec des oléfines très polymérisables.

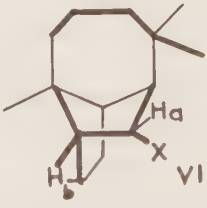
Naffa et Ourisson (41) avaient obtenu, par addition du tétrachlorure de carbone sur le longifolène, en présence de peroxyde d'acétyle, un composé de formule brute $C_{16}\ H_{24}\ Cl_4$

Ce produit d'addition était très stable, (les quatre atomes de chlore de ce produit n'étant éliminés ni par la potasse éthanolique à reflux, ni par l'éthanol à 80 %). Ils avaient postulé qu'une structure correspondant au produit d'addition normal était pratiquement exclue pour le produit tétrachloré par suite de sa stabilité. Cette structure serait d'ailleurs le siège de contraintes énormes. Ils avaient donc proposé une structure 50 X = X' = Cl, du type du chlorure de longibornyle. L'addition de tétrachlorure de carbone sur le longifolène ferait ainsi intervenir une transposition du type Wagner - Meerwein, mettant en jeu des radicaux libres.

I



50



VI

Cette hypothèse avait été étayée par un premier examen comparatif des spectres de RMN des deux composés VI X = Cl et 50 X = X' = Cl. Le chlorure de longibornyle VI(X = Cl) présente en effet vers δ = 3,98 ppm un doublet de doublets avec un couplage de J = 1,6 Hz. Ceci (42) a été expliqué en faisant intervenir un couplage à longue distance entre H_A et H_B . Remarquons que les deux autres composés de la même série présentent le même couplage

VI X = OH d de d centré à δ = 3,75 ppm. J_1 = 1,6 Hz (C D Cl_3)

VI X = Br " " " " δ = 4,16 ppm. J_2 = 2,2 Hz (C D Cl_3)

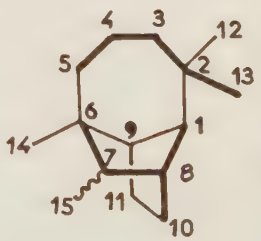
Le spectre de RMN du produit d'addition du tétrachlorure de carbone sur le longifolène présente de même, un doublet de doublets centré vers δ = 4,35 ppm J_1 = 3, J_2 = 10 Hz. Le couplage 3 pourrait s'expliquer de la même manière par un couplage à longue distance. Nous verrons que cette interprétation doit être révisée. D'ailleurs, on notera la différence quantitative importante sur J_2.

NOUVELLE HYPOTHESE STRUCTURALE PROPOSEE.

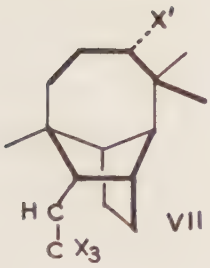
Nous nous étions donc proposé, sur la base de l'hypothèse structurale 50, de faire une corrélation entre le produit d'addition du bromotrichlorométhane sur le longifolène et le bromure de longibornyle VI X = Br, composé dont la structure avait été démontrée par rayons X par Moffett et Rogers (43), puis par Cesur et Grant. (44) Pour ceci, il suffisait de dégrader le groupement - CH_2 - C Cl_3 en méthyle. Nous avons effectué cette dégradation. Le produit dégradé s'est révélé différent du bromure de longibornyle VI (X = Br). La nouvelle structure VII (X' = Br X = Cl) attribuée au produit d'addition (le bromo - 3α trichlorométhyl - 15 (7βH) longifolane)* rend compte de toutes les réactions des composés étudiés. La structure du produit dégradé XII : le bromo - 3α longifolane, ainsi que celle d'un autre composé XXXII de la même série : le bromo - 3α longifolène (vide infra) ont d'ailleurs été confirmées depuis par une étude cristallographique aux rayons X effectuée par Thierry, Dreyfuss et Weiss. (45)

---

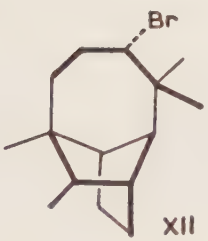
* On utilise une nomenclature systématique, le squelette étant le longifolane 51. La configuration en C-7 (la seule position dont la configuration ne soit pas fixée par le squelette) est dite 7α H ou 7β H, les symboles α et β possédant la signification usuelle.



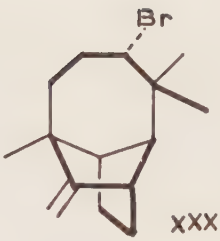
51



VII



XII



XXXII

ADDITION DE QUELQUES POLYHALOMETHANES SUR LE LONGIFOLENE.

Naffa et Ourisson (41) avaient additionné le tétrachlorure de carbone sur le longifolène en présence de peroxydes. Ils avaient obtenu un produit d'addition VII (X = X' = Cl) F = 83° : le chloro - 3α trichlorométhyl - 15 (7 β H) longifolane. Nous avons repris la réaction en remplaçant le tétrachlorure de carbone par du bromotrichlorométhane ou le tétrabromure de carbone, et en initiant la réaction photolytiquement avec une lampe ordinaire.

Dans le premier cas, nous avons obtenu un composé de structure VII (X' = Br X = Cl) F = 107 - 108°, le bromo-3α trichlorométhyl - 15 (7 β H) longifolane, dans le deuxième cas, un produit VII (X = X' = Br) F = 124 - 123° : le bromo-3α tribromométhyl-15 (7 β H) longifolane.

L'examen comparatif des spectres IR (K Br) de ces trois composés révèle leur parenté structurale . Les 3 composés présentent des bandes gem-diméthyle très nettes vers 1380 cm^{-1}. Leurs spectres sont très voisins, comme l'étaient ceux des halogènes de longibornyle : ils sont certainement isomorphes.

Les spectres de RMN (tableau 1) sont en accord avec la structure VII. En effet, les trois composés présentent entre 4 et 5 ppm un doublet de doublets attribuable au proton en C-3. Le déplacement chimique du méthyle en C-14 présente une valeur normale pour les trois composés. Le groupe gem-diméthyl par contre est fortement blindé*.

* Dans le cas du bromure de longibornyle, le méthyle en C-14 donne un pic vers δ = 0,85 ppm et le gem diméthyle en pic vers δ = 0,93 ppm.

La présence d'un halogène non loin de ces méthyles est ainsi mise en évidence.

	H-3	J_1	J_2	CH_3-12	CH_3-13	CH_3-14	autres groupes	
VII X=X'=Cl	4,35	10	3	1,17		0,86	CH-C$\underline{H_2}$-C Cl_3	2,6-27
VII X=Cl X'=Br	4,60	9	4	1,20	1,23	0,85	CH-C$\underline{H_2}$-C Cl_3	2,6-2,7
VII X=X'=Br	4,70	9	4	1,22	1,26	0,87	CH-C$\underline{H_2}$-C Br_3	3,05-3,15

Tableau I

CONFORMATION DU LONGIFOLENE

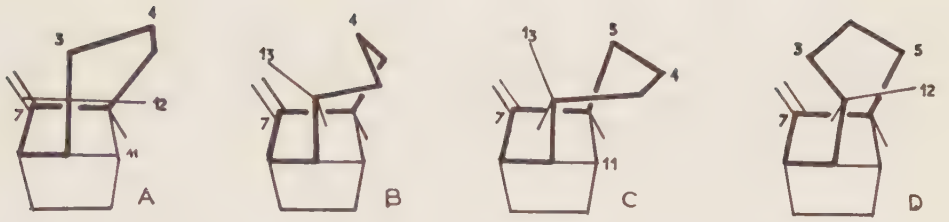
Pour la compréhension de ce qui va suivre, il nous faut préciser la conformation du longifolène. En effet, au moment où nous avons abordé ce travail il n'existait aucune étude cristallographique précisant la conformation de cette molécule. Moffett et Rogers (43), puis Cesur et Grant (44) avaient étudié par cristallographie aux rayons X une substance dans la série transposée du longifolène : le chlorure de longibornyle VI (X = Cl) Ourisson (46) avait montré que la conformation décrite correspondait bien à celle que l'on pouvait prévoir en mesurant sur modèles moléculaires les distances entre les atomes d'hydrogène les plus rapprochés pour les diverses conformations possibles du cycle mobile C-2 / C-5.

Nous pouvons reprendre les mêmes raisonnements dans le cas longifolène.

La partie de la molécule correspondant au camphène est entièrement rigide et sa conformation est unique.

La troisième unité isoprénique C-2, C-3, C-4, C-12, C-13, qui forme le cycle à 7 chaînons supplémentaire, est susceptible d'adopter plusieurs conformations. Pourtant, les atomes C-1, C-2, C-5, C-6 sont bloqués dans des positions fixes. L'étude de la molécule au moyen des modèles de Dreiding indique que 4 conformations sans tension angulaire sont possibles.

Nous avons mesuré sur les modèles les distances entre les atomes d'hydrogène les plus rapprochés.



H-3$_\beta$H-7$_\beta$ 1,15	H-13H-4$_\beta$ 0,85 à 1,15	H-5$_\beta$H-13 0,38 à 1,15	H4$_\beta$H7$_\beta$ 1,15
H-4$_\beta$H-11 1,92	H-13H-7$_\beta$ 0,77 1,15	H-13H-7$_\beta$ 0,58 à 1,35	H3$_\beta$H7$_\beta$ 1,15
C-3 C-7 2,7	H-3$_\alpha$H-11 1,73	H-4$_\beta$H-11 1,54	H5$_\alpha$H12 0,38 à 1,15
C-4 C-11 2,5	H-7$_\beta$H-4$_\beta$ 1,92		

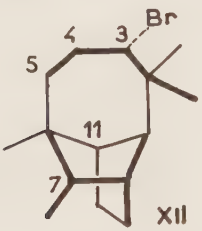
Les distances sont données en Å. Pour les hydrogènes des méthyles (rotation possible), on donne les distances minimum et maximum.

La conformation A est de loin celle où les contraintes sont les plus faibles. Cette conformation est d'ailleurs celle qui correspond à la conformation du chlorure de longibornyle déterminée par Moffett et Rogers par analyse cristallographique aux rayons X. Les modèles de Dreiding donnent une bonne indication des tensions dues à la déformation des angles de valence mais aucune indication des interactions entre atomes non liés. Il est évident que la distance de H-3 β H-7 β = 1,15 Å (conformation A) n'est pas susceptible d'exister.(Rayon de van der Waals de l'hydrogène 1,2 Å) Si, dans la conformation A, on augmente la distance H-3 β H-7 β , on voit que l'on obtient une autre interaction entre H-4 et H-11. La conformation que l'on devrait observer résultera sans doute d'un équilibre entre ces deux interactions. Pour H-3 β H-7 β = H-4 α H-11 = 1,54 Å, on a des distances C-3 C-7 de 2,9 Å, et C-4 H-11 de 2,4 Å

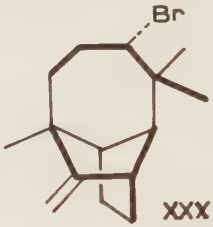
ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE AUX RAYONS X

Comme nous l'avons indiqué, une étude cristallographique aux rayons X a été effectuée par Thierry, Dreyfuss et Weiss sur deux composés de la série du longifolène : Le bromo-3α(7βH) longifolane XII et le bromo-3α longifolène XXXII et sur un troisième composé résultant d'une cyclisation transannulaire: le bromo-7 cyclo [3,15] longifolane

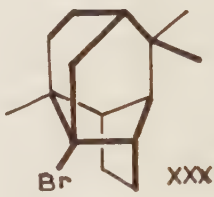
XXXIII (vide infra). Nous indiquons ci-dessous les distances entre les atomes C-3 C-7. La conformation présente dans ces molécules est celle que nous avions déduite des considérations précédentes, déformée par des interactions qui augmentent la distance C-3 : C-7.



XII



XXXII



XXXIII

C-3 C-7 = 3,17 Å
C-7 H-3$_\beta$ = 2,62 Å
C-3 H-7$_\beta$ = 2,55 Å
C-4 C-11 = 2,94 Å
C-7 C-5 = 2,58 Å

C-3 C-7 = 3,02 Å

C-3 C-7 = 2,57 Å

Autres systèmes présentant une analogie avec le longifolène

I Cyclohexène.

Le cyclohexène possède 4 atomes de carbone dans une conformation fixe et deux atomes de carbone, susceptibles d'adopter plusieurs positions. Le cyclohexène existe pratiquement uniquement dans la conformation dite "demi - chaise", 53 (47, la forme "demi - bateau" 52 étant défavorisée à cause des interactions entre atomes éclipsés.

52

demi-bateau

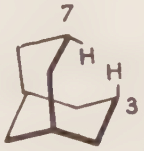
53

demi-chaise

Comme nous l'avons montré, le longifolène présente également deux atomes de carbone C-3 C-4 susceptibles d'adopter plusieurs conformations, C-1, C-2, C-5, C-6 étant fixés. Les conformations A et B sont du type demi - chaise, les conformations C et D du type demi - bateau. Comme dans le cas du cyclohexène on peut dire que les formes A et B (demi - chaise) seront nettement favorisées par rapport aux formes C et D (demi - bateau).

II Bicyclo[3,3,1] nonane

Des études cristallographiques aux rayons X ont montré que la conformation du bicyclo [3,3,1] nonane 54 était chaise - chaise. Les mesures de Brown, Martin et Sim (48) ainsi que celles de Dobler et Dunitz (49) indiquent une distance C-3 : C-7 de 3,06 Å avec une distance probable de 1,7 Å entre les hydrogènes endo des méthylènes en C-3 et C-7.



54

Cette distance est donc pratiquement identique à celle (3,17 Å) qui a été déterminée pour le bromo-3α(7β H) longifolane entre C-3 et C-7. Ceci explique les réactions transannulaires très comparables observées dans les deux systèmes.

III Cycloheptane

Le cycloheptane présente une flexibilité analogue à celle du cyclohexane. Des calculs au moyen d'ordinateurs ont été effectués sur cette molécule en 1961 (50). Pour calculer l'énergie potentielle d'une conformation, il faut considérer trois contributions : l'énergie de déformation des angles de valence, l'énergie due au fait que certains atomes sont dans une position éclipsée et l'énergie due à l'intèraction entre atomes non-liés. Pour en déduire la conformation la plus favorable, il faut faire varier en même temps ces trois contributions, qui ne sont pas indépendantes les unes des autres. De tels calculs ont été effectués par Hendrickson (50). Il en déduisit que le cycloheptane peut exister dans deux conformations que l'on peut nommer chaise (56)

ou bateau 55, la conformation chaise étant plus stable que la conformation bateau.

bateau

55

chaise

56

Un certain arrangement 57 de la conformation chaise est nettement favorisé aux autres.

57

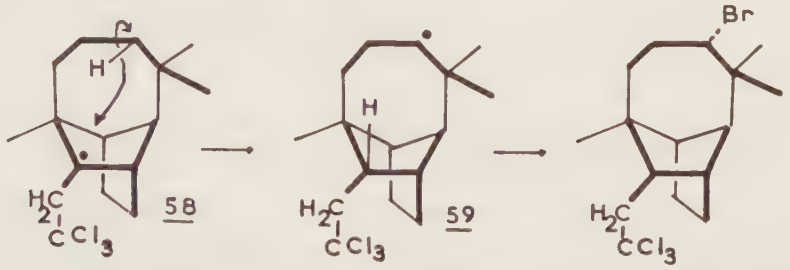
MECANISME DE L'ADDITION TRANSANNULAIRE DU BROMOTRICHLOROMETHANE SUR LE LONGIFOLÈNE.

Le point d'attaque initial, lors de l'addition radicalaire sur une oléfine du type R - CH = CH_2 a dans tous les cas été le groupement méthylène terminal. (51) On aura formation du radical intermédiaire de structure 58. Ce radical cherchera à se stabiliser. La façon la plus simple serait la fixation d'un atome de brome, ce qui n'est pas possible pour deux raisons :

1) l'approche de la molécule, (très volumineuse) de bromotrichlorométhane est fortement empêchée par l'existence du troisième cycle.
2) Même si cette approche était possible, l'atome de brome ne trouverait pas en C-7 l'espace nécéssaire et serait le siège de contraintes énormes. (52)

Comme nous l'avons montré, les réarrangements du type Wagner - Meerwein n'ont pas été observés en chimie des radicaux libres. Il existe par contre de bons exemples de migrations 1,5 homolytiques d'hydrogène. Le longifolène, comme nous l'avons montré, présente une conformation assez rigide ; l'hydrogène en C-3β est situé à une distance très faible du radical qui vient de se former.

L'hydrogène en C-3β pourra donc migrer vers le radical en C-7 formé par l'addition du radical trichlorométhyl sur le longifolène, en donnant naissance à un nouveau radical 59 qui se stabilisera en arrachant un atome de brome à une seconde molécule de bromotrichlorométhane.



Nous avons vu que de telles réactions sont favorisées par la possibilité d'un état de transition à six centres, 60, de conformation quasi-chaise.

60

Pour A = O (Photolyse des nitrites, des hypohalogénures, action du tétracétate de plomb sur les alcools), la distance optimum entre C et O est de 2,5 à 2,7 Å (2c)

Dans la série du longifolène, on a, comme nous l'avons vu, une distance C-3 : C-7 de 3,17 Å dans le cas du bromo-3α (7βH) longifolane, de 3,02 Å dans le cas du bromo-3α longifolène. En effet, lorsqu'il n'y a pas d'hydrogène en C-7, la distorsion angulaire et la répulsion entre l'hydrogène en C-11 et celui en C-4α tendent à rapprocher C-3 de C-7.

Il est donc probable que pour le radical 58 la distance entre

C-3 et C-7 est de l'ordre de 3 Å, ce qui permet le transfert transannulaire d'hydrogène.

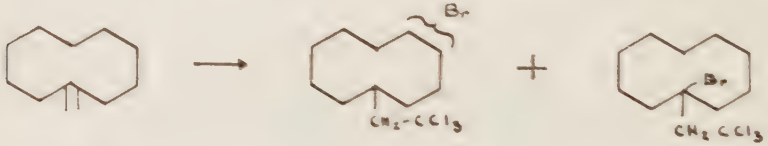
La structure du produit obtenu sera prouvée chimiquement plus loin.

Ceci constitue le premier exemple connu de transposition transannulaire homolytique.

AUTRES EXEMPLES DE RÉACTIONS TRANSANNULAIRES HOMOLYTIQUES

A la suite de la publication de notre travail (53) plusieurs autres réactions transannulaires homolytiques ont été décrites.

Par addition du bromotrichlorométhane sur le méthylène - cyclodécane 61 , Fisch (54) et Ourisson ont obtenu deux produits : le produit mineur (18 %) est le produit d'addition normal 63, le produit majeur (37 %) est le produit d'addition transannulaire. 62



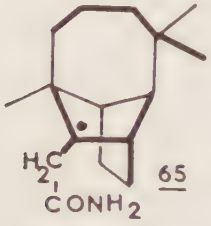
61 62 63

La structure exacte du produit transannulaire n'a toutefois pas été déterminée.

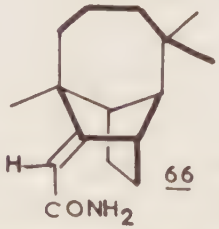
Par addition du bromotrichlorométhane sur le méthylène - cyclooctane 64 ou le cyclooctène Fisch (54) et Ourisson n'purent obtenir que le produit d'addition normal.

64

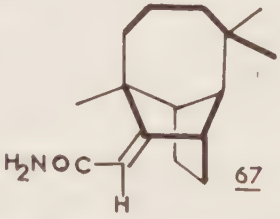
L'addition, initiée photochimiquement, de formamide sur le longifolène (55), en présence d'acétone, ne permet pas d'isoler de produit de réaction transannulaire mais donne par contre les deux longifolène - carbonamides - 15, 66 et 67. La formation de ces produits est sans doute due à une oxydation du radical 65 initialement produit, par l'acétone ou l'acétone excitée.



65



66



67

De même l'hydrogénation catalytique du longifolène (56) ne permet pas de mettre en évidence de produit de réaction transannulaire.

Traynham et Couvillon (57) obtinrent les mêmes résultats que Fisch et Ourisson pour l'addition du bromotrichlorométhane sur le cyclooctène. Par contre, par addition de tétrachlorure de carbone sur ce même produit, en présence de peroxydes, ils n'obtinrent que des produits de réaction transannulaire : un mélange de cis et de trans chloro-1 trichlorométhyl-4 cyclooctanes ; par addition de chlorure de trichlorométhanesulfonyle, ils obtinrent 30 % de chloro-1 trichlorométhyl-2 cyclooctane (produit normal) et de 70 % de chloro-1 trichlorométhyl-4 cyclooctane (produit transannulaire)

Les auteurs expliquent ces résultats de la manière suivante : l'énergie libre d'activation des réactions du radical trichlorométhyle détermine le cours de la réaction. L'abstraction d'un atome de chlore d'une molécule de tétrachlorure de carbone nécessite plus d'énergie qu'une migration transannulaire d'hydrogène. Ce dernier processus nécessite d'autre part plus d'énergie que l'arrachement d'un atome de brome à une molécule de bromotrichlorométhane.

Par contre, les énergies nécessaires pour une migration transannulaire d'un atome d'hydrogène et pour un arrachement d'un atome de chlore au tétrachlorure de carbone ou au chlorure de trichlorométhane sulfonyle sont comparables. Dans ce second cas, la réaction transannulaire devient donc compétitive avec la simple réaction de transfert de chaîne.

ETUDE CHIMIQUE DE LA STRUCTURE DU PRODUIT D'ADDITION DU BROMOTRICHLOROMETHANE SUR LE LONGIFOLENE

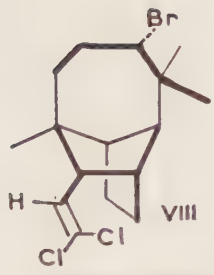
Dégradation du groupement $CH_2 - C Cl_3$ en méthyle

A. Action du t-amylate de potassium dans le benzène sur le produit d'addition VII (X'=Br X=Cl)

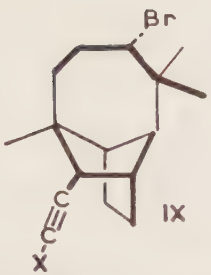
Nous avions choisi pour le produit d'addition une structure fausse 50 (X'=Br X=Cl). Pour déchlorhydrater ce genre de composé, sans toucher à l'atome de brome secondaire, il nous fallait choisir une base agissant dans des conditions non solvolytiques. Nous avons choisi le t-amylate de potassium dans le toluène. Par la suite il s'est révélé que la structure réelle, si nous l'avions connue d'emblée, aurait suggéré les mêmes conditions opératoires pour laisser intact l'atome de brome ! La nature des produits obtenus varie suivant la quantité de base utilisée.

a) Si l'on ne fait réagir qu'une mole de t- amylate de potassium, on obtient un mélange constitué en majeure partie par le produit de départ. Les premières fractions de chromatographie contiennent un second composé, auquel nous attribuons la structure VIII. Le spectre de RMN présente en effet vers δ = 5,91 ppm un doublet (J = 10Hz) attribuable à un proton vinylique. Nous décrirons plus loin un composé de structure voisine, XVIII, qui présente de même un doublet vers δ = 5,85 ppm (J = 10 Hz).

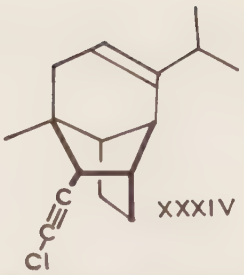
b) Si nous employons une quantité légèrement supérieure à la quantité stoechiométrique de base (2,5 mole) nous obtenons, en plus du produit de départ VII (X' = Br X = Cl), le bromo-3α chlorométhyne-15 (7βH) longifolane IX (X = Cl) accompagné de petites quantités de bromo-3α méthyne-15 (7βH) longifolane IX (X = H). Ce dernier possède en effet en IR des bandes vers 3300 et 2100 cm^{-1} attribuables à un dérivé acétylénique vrai. Ainsi que le montre le spectre de RMN de ces deux composés, l'atome de brome secondaire n'a pas été touché par la réaction : H - 7 donne un doublet de doublet vers δ = 4,46 ppm pour le composé acétylénique IX, vers δ = 4,40 ppm pour le composé chloroacétylénique IX (J_1 = 9 Hz, J_2 = 4 Hz). Le gem-diméthyle est blindé par le voisinage immédiat de l'halogène. Le méthyle en C-14 est situé dans le cône de blindage de la liaison acétylénique et par conséquent fortement déplacé vers les champs élevés.



VIII



IX



XXXIV

Les composés VIII et IX (X = Cl) sont les produits attendus. L'acétylénique vrai IX (X = H) est un produit de réduction. On peut interpréter sa formation comme résultant d'une substitution nucléophile de la base sur l'halogène acétylénique :

$$- C\equiv C \overset{\frown}{-} Cl \overset{\frown}{:} B \longrightarrow - C\equiv C^{\ominus} + Cl - \overset{+}{B}$$

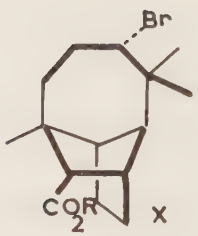
De telles "réductions" d'halogénures "positifs" sont bien connues ; elles ont été décrites dans une forme très générale par Ahrens (58).

c) Quand nous avons employé 3,7 mole de base, l'atome de brome a été lui aussi éliminé. En effet, en plus du bromo-3α chlorométhyne-15 (7βH) longifolane IX, on obtient un produit auquel on peut attribuer la structure XXXIV. Il présente en effet en RMN le signal d'un proton vinylique vers δ = 5,11 ppm et un doublet (J = 6 Hz) attribuable au groupe isopropyle.

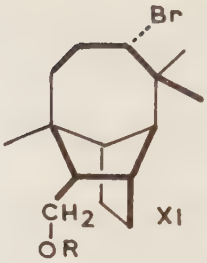
Nous décrirons par la suite deux autres contractions de cycle du même type, effectuées dans des conditions solvolytiques.

B. Obtention du bromo-3α(7βH) longifolane XII

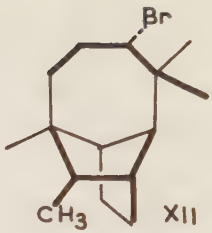
Par oxydation du chlorure acétylénique IX (X = Cl) par le permanganate de potassium dans l'acétone aqueuse, on obtient l'acide bromo-3α (7βH) longifolanoïque-15 X (R = H). Par réduction de cet acide à l'hydrure de lithium et d'aluminium, on obtient le bromo-3α (7βH) longifolanol-15 XI (R = H), dont le tosylate, réduit à l'hydrure de lithium et d'aluminium, donne le bromo-3α (7βH) longifolane XII.



X



XI



XII

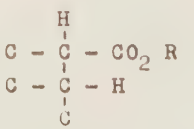
Spectres de RMN de cette série de composés.

	Solvant	Méthyle C-14	Gem-diméthyle	H-3	J_1	J_2	Autres groupes
X R=H	CCl_3D	1,03	1,18 1,25	4,65	9	4	
X R=CH_3	CCl_4	0,92	1,18 1,25	4,55	9	4,2	$-CO_2CH_3$ 3,58
X R=CH_3 H au lieu de Br	CCl_4	0,90	0,97 1,1				$-CO_2CH_3$ 3,57
XI R=H	CCl_3D	0,86	1,21 1,24	4,80	10	4	$-CH-CH_2OH$ 3,67 J=7,5(d
XI R=Tos.	CCl_3D	0,78	1,08 1,18	4,35	10	3,5	$-CH-CH_2OTS$ 4,10 J=8(d)
XII	CCl_4	0,77	1,18 1,22	4,62	10	3,6	$-CH-CH_3$ 0,81 J=6(d)

L'atome de brome est resté intact dans toute la série de ces composés : présence autour de δ = 4,6 ppm d'un doublet de doublets, dû au proton en C-3 géminé avec le brome secondaire (J = 3,5 - 4 Hz J = 9 - 10 Hz).

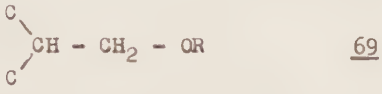
Le gem-diméthyle est blindé par le voisinage immédiat du brome. Ceci est évident lorsque l'on compare le déplacement chimique des gem-diméthyle, pour l'ester méthylique X(R = CH_3) et pour l'isolongifolate de méthyle X(R = CH_3) (H au lieu de Br)

L'ester méthylique X(R = CH_3) présente vers δ = 2,6 ppm, et l'isolongifolate de méthyle vers δ = 2,8 ppm un doublet attribuable au proton en C-7 (couplé avec le proton en C-8) (J = 3,5 Hz pour X(R = CH_3), J = 3 Hz pour l'isolongifolate de méthyle), ce qui prouve la structure partielle 68 pour X(R = CH_3)



68

L'alcool XI (R = H), ainsi que le tosylate de cet alcool, présentent vers δ = 3,67 ppm et 4,10 ppm respectivement, les bandes d'un méthylène dédoublé (J = 7 Hz) ce qui prouve la structure partielle 69 pour ces deux composés.

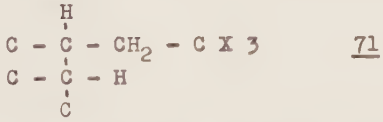


69

Le composé XII présente un méthyle dédoublé, ce qui prouve la structure partielle 70 pour ce composé.

70

Il en résulte donc la structure partielle 71 pour le produit d'addition VII



71

Cette structure partielle sera, plus loin, combinée à un autre fragment, pour déduire la structure complète du produit VII.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. NAFFA, Thèse, Paris 1951.
2a. R. Kh. FREIDLINA, dans "Advances in free radical chemistry", vol. 1, Ed. G.H. Williams, 1965, p. 211.
b. C. WALLING, dans "Molecular réarrangements", vol. 1, Ed. P. DE MAYO, 1967, p. 407.
c. K. HEUSLER et J. KALVODA, Ang. Chem., 1964, p. 518.
3. S. WINSTEIN et F. H. SEUBOLD, J. Amer. chem. Soc., 1947, 69, 2916.
" " " " " 1953, 75, 2532.
4. R. Kh. FREIDLINA, V. N. KOST, et M. Ya. KHORLINA, Russ. Chem. Rev. (English transl.), 1962, 31, 7.
5. H.H. GLAZEBROOK et T.G. PEARSON, J. Chem. Soc., 1936, p. 1777.
6. M.S. KHARASCH, S. S. KANE et H.C. BROWN, J. Amer. Chem. Soc., 1941 63, 526.
7. C. R. MASSON, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4731.
8. C. A. HELLER et A. S. GORDON, J. Phys. Chem., 1956, 60, 1315.
9. B. H. M. Billinge et B. G. GOWENLOCK, J. Chem. Soc., 1962, 3252.
10. D. Y. CURTIN et J. C. KAUER, J. Org. Chem., 1960, 25, 880.
11. H. C. BROWN et G.A. RUSSEL, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, p. 3995.
12. N. KORNBLUM et E.P. OLIVETO, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 226.
13. N. KORNBLUM et H. E. de la MARE, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3079.
14. O. A. REUTOV, Pure and Applied Chem., 1963, 7, 203.
15. D. F. DE TAR et C. WEISS, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 4296.
16. C. A. GROB et H. KAMMULER, Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 2139.
17. R. Kh. FREIDLINA, S. N. AMINOV et A. B. TERENTIEV, Doklady. Akad. Nauk., SSSR, 1964, 156, 1133.
18. M. E. WOLFF, Chem. Rev. 1963, 63, 55.
19. A. L. NUSSBAUM et C. H. ROBINSON, Tetrahedron, 1962, 17, 35.
20. M. AKHTAR et D. H. R. BARTON. J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2213.
C. WALLING et A. PADWA, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2207.
85, 1597.
21. G. CAINELLI, M. Lj. MIHAIDLOVIC, D. ARIGONI et O. JEGER, Helv. Chim. Acta., 1959, 42, 1124.
22. Ch. MEYSTRE, K. HEUSLER , J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER et A. WETTSTEIN, Experimentia, 1961, 17, 475.

23. P. KABASAKALIAN et E. R. TOWNLEY, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2711.
24. P. KABASAKALIAN, E. R. TOWNLEY et M. D. YUDIS, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2716.
25a) R. CRIEGEE, Oxidations in Organic Chemistry, (Ed. par K. WIBERG) "Oxidations with lead tetracetate" Part A, p. 277 - 366. Academic Press, New York, 1965.
b) M. Lj. MIHAILOVIC, R. I. MAMUZIC, Lj. ZIGIT-MAMUZIC, J. BOSNJAK et Z. CEKOVIC, Tetrahedron 1967, 23, 215. et publications antérieures.
26. N. C. YANG et D. H. YANG, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 2913.
27. M. BARNARD et N. C. YANG. Proc. Chem. Soc., 1958, 302.
W. H. URRY, D.J. TRECKER et D. A. WINEY, Tetrahedron Letters, 1962, 609.
28. G. DUPONT, R. DULOU, G. CLEMENT, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 1410.
29. G. DUPONT, R. DULOU et G. CLEMENT, Bull. Soc. Chim., 1950, p. 1056 et 1115.
D. M. OLDROYD, G. S. FISHER et L. A. GOLDBLATT, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 2407.
30. G. CLEMENT, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 229.
31. E. S. HUYSER et G. ECHEGARAY, J. Org. Chem., 1962, 27, 429.
32. J. BERSON et W. JONES, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 6045.
S. CRISTOL et G. BRINDALL, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 5699.
33. P. D. BARTLETT et R. PINCOCK., J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2445.
34. M. MARTIN et D. De JONGH, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3526.
35. W. von DOERING, M. FARBER, M. SPRECKER et K. B. WIBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3000.
36. J. BERSON et C. OLSEN, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3178.
37. J. BERSON, C. OLSEN et J. WALIA, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 5000
1962, 84, 3337
38. J. D. ROBERTS "Molecular Calculations"
W. A. BERJAMIN, New York, 1962, pp. 118 - 121.
C. WALLING, dans Molecular réarrangements, Ed. by P. de MAYO Interscience Publishers 1963, p. 427.
39. SEMENOV, N. N. (1958) On Some Problems Kinetics and Reactivity, USSR. Academy of Sciences. Printing House, Moscow. 89.
40. KHARASH, JENSEN et URRY, Science, 1945, 102, 128.
41. P. NAFFA et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 1410.
42. A. RASSAT, C. W. JEFFORD, J. M. LEHN, B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1964, 5, 233 - 243.
43. R.H. MOFFETT et D. ROGERS, Chem. and Ind., 1953, 913.

44. A. F. CESUR, D. F. GRANT, Acta Cryst., 1965, 18, 55.
45. J. C. THIERRY, DREYFUSS, R. WEISS à paraître.
46. P. OURISSON et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 1419.
47. A. M. MATHIESON, Tetrahedron Letters, 1963, 81.
48. W. A. C. BROWN, J. MARTIN et G. A. Sim, J. Chem. Soc., 1965, 1844.
49. M. DOBLER et J. D. DUNITZ, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 695.
50. J. B. HENDRICKSON, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 4537.
51. G. H. WILLIAMS dans Klyne, DE LA MARE, Progress in Stereochemistry, Butterworth scientific publications, London, 1958, vol. 2, p. 59.
52. P. OURISSON et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 1415.
53. D. HELMLINGER et G. OURISSON, Liebigs Ann. 1965, 686, 19.
54. M. FISCHet G. OURISSON, Chem. Comm. 1965, p. 407.
55. M. FISCH et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1966, p. 1325.
56. J. CARNDUFF et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1965, p. 3297.
57. J. G. TRAYNHAM et T. M. COUVILLON, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 5806 - 7.
58. J. F. ARENS. Recueil Trav. Chim. Pays-Bas, 1963, 82, 183.

C H A P I T R E II

CONCURRENCE ENTRE REACTION TRANSANNULAIRE HETEROLYTIQUE ET REARRANGEMENT RETROPINACOLIQUE DANS LA SERIE DU LONGIFOLENE.

REACTIONS TRASANNULAIRES HETEROLYTIQUES : INTRODUCTION

Les premières réactions transannulaires furent découvertes par Cope (59) et par Prelog (60) pour les cycles moyens.

Ainsi la formolyse de l'époxy-trans-1,2 cyclooctane (61) donne le trans-cyclooctanediol-1,4 comme produit principal, en plus du diol 1,2 attendu.

Par un marquage au deutérium, on a pu montrer (62) que les produits obtenus résultaient de migrations 1,3 et 1,5. Les tosylates, dans la série des cycles moyens, montrent d'autre part une "accélération" de solvolyse (63). Ces propriétés particulières, ainsi que l'indique la mesure des chaleurs de combustion de ces molécules (64), résultent de la présence de tensions. Celles-ci peuvent être de trois types :

a) déviation par rapport à l'angle tétraédrique normal (tensions de Baeyer)

b) tensions dues aux atomes d'hydrogène 1,2-éclipsés (tensions de Pitzer)

c) interactions entre atomes d'hydrogène non liés. (tensions de Pitzer)

Les études cristallographiques aux rayons X (65) de ces molécules ont permis de mesurer l'importance respective de chacun de ces trois effets. En accord avec les mesures thermochimiques qui n'indiquent pas de tensions dans le cas du cyclododécane, il n'y a pas de déviation notable des angles de valence ni de tensions de Pitzer dans cette molécule. Au contraire, dans le cas des cycles à 8,9 et 10 carbones, les études aux ray ons X indiquent des angles de valence plus grands que l'angle tétraédrique normal, et les atomes vicinaux sont partiellement éclipsés. Il doit en outre y avoir des interactions entre atomes d'hydrogène non-liés.

EFFETS DES SUBSTITUANTS SUR LES REACTIONS TRANSANNULAIRES.

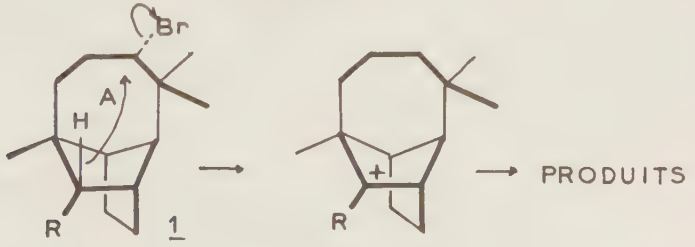
Comme pour les réactions transannulaires homolytiques, la condition de proximité n'est pas suffisante pour que l'on observe une réaction transannulaire hétérolytique. Il faut en outre que les conditions énergétiques soient favorables. Si l'enthalpie d'activation de la migration transannulaire est plus élevée que celle d'une autre réaction susceptible de se produire, cette dernière réaction pourra avoir lieu. L'énergie d'activation nécessaire pour arracher un proton sur un atome de carbone dépend des autres substituants de cet atome de carbone. Les substituants électrodonneurs favoriseront l'arrachement du proton en stabilisant la charge positive et en diminuant ainsi l'énergie d'activation de la réaction transannulaire. Les substituants électroattracteurs auront naturellement un effet inverse.

Série du longifolène

Le produit d'addition VII (X' = Br X = Cl) nous a permis d'accéder à une série de produits de structure 1 avec divers substituants R en C-7. Nous montrerons que les substituants R stabilisant la charge positive en C-7 favorisent la réaction transannulaire A, les autres au contraire l'inhibent et rendent compétitive une contraction de cycle B.

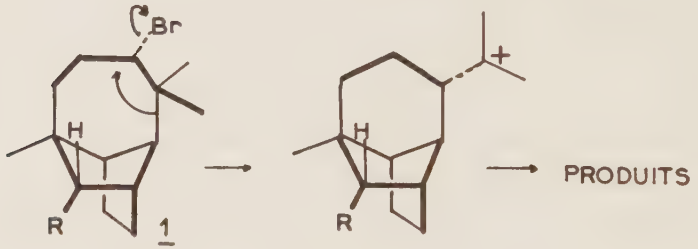
Cas des substituants électrodonneurs.

On observe la réaction transannulaire. Ceci est le cas pour R = CH_3 et R = CH_2 OH (vide infra)



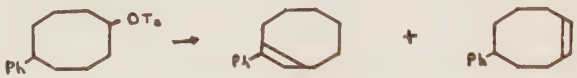
Cas des substituants électroattracteurs

On observe une réaction de contraction de cycle rétropinacolique. Ceci est le cas pour : R = $-CH_2-CCl_3$
= $-C\equiv C-Cl$
= $-CO_2Me$



Autres exemples : (59)

La solvolyse du tosylate de cis-phényl-5 cyclooctyle 2 (59) (66) illustre l'effet d'un groupement phényle en position 5 du cyclooctane. Le tosylate cis réagit en prépondérance d'une façon transannulaire. Par solvolyse de ce composé, on obtient en effet 81 % de phényl-1 cyclo - octène 3 et 11 % de phényl-5 cyclooctène 4.



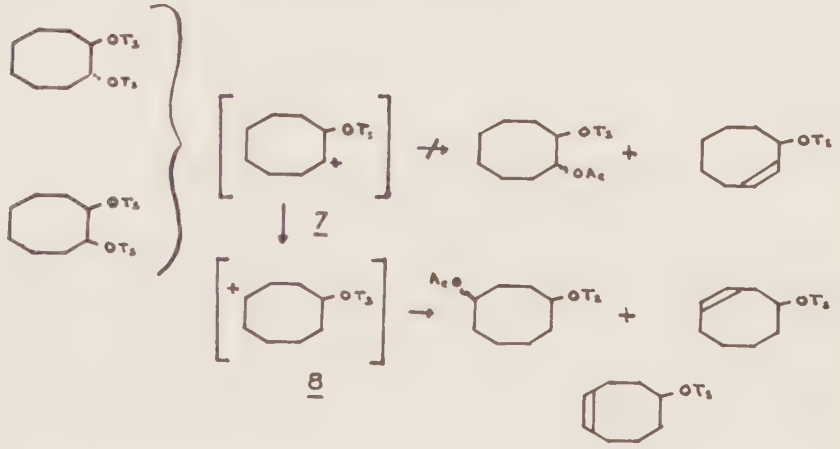
2 3 4

De même, l'effet du méthyle en 5 (67) ou d'un t-butyle (68) en 5 est d'augmenter la proportion (90 %) de la migration transannulaire.

Le groupement carbométhoxyle en 5 (69) a par contre un effet inverse : il déstabilise l'ion carbonium susceptible de se former par migration 1-5. La migration transannulaire n'a pas lieu. La solvolyse des tosylates des cis et trans - hydroxy -5 cyclooctanecarboxylates de méthyle 5 donne le produit d'élimination, le cyclooctène -4 carboxylate de méthyle 6.

5 6

La réaction suivante constitue un exemple où la déstabilisation de la charge positive par un substituant, favorise au contraire la réaction transannulaire. L'ion 7 formé par acétolyse des tosylates du cis - et du trans cyclo - octanediols -1,2 (70) est déstabilisé. La charge positive est en effet adjacente au groupement tosylate. Cet ion aura donc une grande tendance à se réarranger en ion 8. En effet, les seuls produits de réaction observés dérivent de l'ion 8. On n'observe pas de produits dérivant de l'ion 7.



L'effet du groupe méthyle a aussi été mis en évidence pour les réactions transannulaires observées dans le système bicyclo [3,3,1] nonane.

Par solvolyse du tosylate d'exo bicyclo [3,3,1] nonyle-3 9 (7), on n'observe que 3,5 % de produit de réaction transannulaire dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium, et 0,6 % de produit de réaction transannulaire dans l'acétone aqueuse.

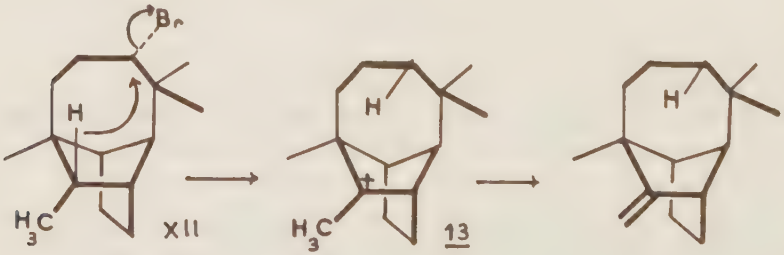
Par contre, par solvolyse du tosylate d'exo méthyl -7 bicyclo [3,3,1] nonyle-3 10 (72) on obtient 55 % de produit de réaction transannulaire.

9 10 11 12

De même, le méthyl-7β bicyclo [3,3,1] nonène-2 11 (73) et le méthylène-3 bicyclo [3,3,1] nonane sont transformés dans l'acide formique bouillant en un même mélange constitué de méthyl-3 bicyclo [3,3,1] nonène 12 (93 %) et de son isomère 11 (7 %).

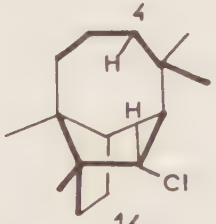
Obtention de longifolène par solvolyse du bromo-3α(7β H) longifolane. XII

Par solvolyse du bromo-3α (7β H) longifolane XII dans le méthanol aqueux, on obtient quantitativement du longifolène. La chromatographie sur colonne du silice de ce même composé produit la même réaction remarquable. Ceci s'explique de la manière suivante : L'ion en C-3, formé par le départ du brome, se stabilise par la migration d'un ion hydrure provenant de C-7. L'ion 13 ainsi formé se déprotone en donnant du longifolène.

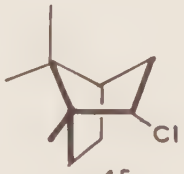


Il existe, entre C-3 et C-7 pour le bromolongifolane XII, une interaction sérieuse entre l'hydrogène β en C-3 et l'hydrogène β en C-7. Lors de l'ionisation en C-3, cette interaction sera considérablement diminuée. On peut donc s'attendre à une "accélération" de solvolyse. Pourtant, celle-ci est difficile à évaluer : il faudrait en effet mesurer la vitesse de solvolyse d'une substance de référence de structure voisine à XII mais ne présentant pas l'interaction entre le proton β en C-3 et le proton β en C-7.

Une étude de ce type a été effectuée par Ourisson (49). Lors de la solvolyse du chlorure de longibornyle 14 en longifolène, il y a relâchement des contraintes qui existent entre l'hydrogène β en C-4 et l'hydrogène β en C-7. La solvolyse du chlorure de longibornyle 14 est environ 100 fois plus rapide que celle du chlorure d'isobornyle 15, considéré comme substance de référence.

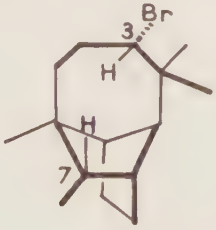


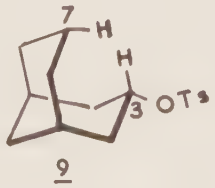
14



15

Lors de l'étude de la conformation du longifolène, nous avions mentionné l'analogie qui existe entre le système du bicyclo [3,3,1] nonane et le longifolène. Les distances C-3 : C-7 pour les deux systèmes sont pratiquement identiques





9

C-3 : C-7 = 3,15 Å C-3 : C-7 = 3,06 Å

L'acétolyse du tosylate de l'exo - bicyclo [3,3,1] nonyle -3 9 (71) est 1200 fois plus rapide que celle du tosylate de cyclohexyle. Cette réactivité est attribuée par les auteurs à une accélération purement stérique, due à la diminution des tensions lorsqu'on passe de l'état d'hybridation sp 3 à sp 2. Une fraction de l'augmentation de la vitesse pourrait être due à la participation de l'hydrogène endo en C-7 (intervention d'un ion non-classique), mais le fait que l'on n'observe presque pas de migration transannulaire indique que cet effet, s'il existe, doit être très faible.

Ceci est en accord avec la faible différence de vitesse de

solvolyse entre le tosylate d'exo-méthyl-7 bicyclo [3,3,1] nonyle-3 10 $k_1 = 9,25 \times 10^{-5}$ et le tosylate d'exo-bicyclo [3,3,1] nonyle-3 9 $k = 5,75 \times 10^{-5}$.

Les deux centres réactionnels qui interviennent lors de la réaction transannulaire, dans la série du longifolène font partie d'un cycle à huit atomes de carbones, maintenu dans une conformation rigide, il est intéressant de considérer les résultats obtenus pour des molécules possédant un cycle à huit atomes de carbones non maintenus dans une conformation rigide

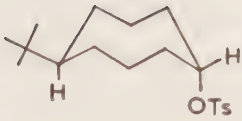
Les vitesses relatives de solvolyse des tosylates de quelques dérivés du cyclooctyl sont données dans le tableau suivant :(63)

Tosylate	Vitesse relative
Pentyl - 2	1
Cyclooctyl 16	173
Trans t- butyl-5 cyclooctyl 17	69
Cis t- butyl-5 cyclooctyl 18	3700

a) Il ne peut y avoir que peu de participation par l'hydrogène en C-5 dans le cas du tosylate du trans t- butyl-5 cyclooctyl 17 pour des raisons stériques.

b) Le tosylate de cyclooctyl 16 peut être sujet à une telle participation, dans le mesure où le groupement tosyl est équatorial. Sans participation on pourrait penser que la vitesse de solvolyse du tosylate de cyclooctyl équatorial 16 soit plus faible que celle du tosylate axial 17. Puisque ceci n'est pas le cas on peut dire qu'il y a une certaine participation due à l'hydrogène en C-5 pour 16.

c) La solvolyse du tosylate du cis-t-butyl-5 cyclooctyl 18 est très accélérée par rapport à celle du tosylate de cyclooctyl et il apparaît que cette accélération résulte de la participation accrue de l'hydrogène en C-5, due à la stabilisation de la charge positive dans l'état de transition 19 par le groupement tertiobutyl.



17

18

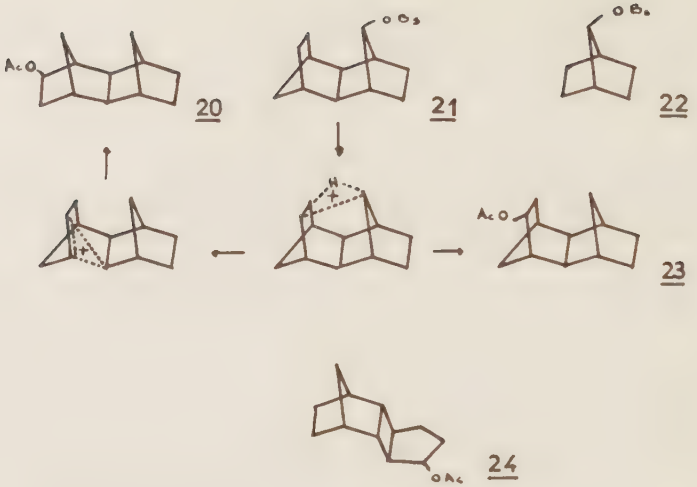
19

La proportion des produits obtenus confirme cette interprétation. Le tosylate du trans-t-butyl-5 cyclooctyl donne 88 % de t-butyl-5 cyclooctène (pas de migration) et 12 % d'oléfine-1 (migration, probablement par l'intermédiaire d'un ion carbonium.) L'isomère cis donne 99 % de l'oléfine-1 (avec réaction transannulaire)

Winstein (74) a décrit un système rigide présentant des interactions sévères entre atomes d'hydrogène non-liés. Par solvolyse du bromobenzènesulfonate 21, on obtient deux produits de réaction 20 et 23 résultants d'une migration d'un atome d'hydrogène.

Le composé 21 est 100 fois plus réactif que le composé norbornylique 22. Cette augmentation de la vitesse serait due à une accélération due à l'intervention d'un ion non-classique dans l'étape déterminant la vitesse. Ceci résulte de l'observation d'un effet isotopique ainsi que de l'absence de produits tels que 24.

Winstein affirme notemment qu'en ce qui concerne la participation de l'hydrogène :
"Dans le cas présent, ni la grande différence de vitesse, ni même l'effet isotopique sont aussi convaincants que l'absence de produits tels que 24"



Pour en revenir au cas du longifolène en tenant compte des résultats précédents, l'on peut dire que :

a) Le fait que lors de la solvolyse du bromo-3α (7 β H) longifolane, l'on n'observe pas de produits de contraction de cycle.

b) L'existence de l'effet des substituants sur la réaction transannulaire qui comme nous l'avons vu dans le cas des dérivés du cyclooctyl indique la participation d'un hydrogène.

c) Enfin les hauts rendements en longifolène obtenu lors de la solvolyse du bromo-3 α (7 β H) longifolane XII

indiquent l'intervention d'un ion non-classique tel que 25 lors de la solvolyse du bromo-3α (7 β H) longifolane XII. *

Ceci serait bien sûr à confirmer par une étude cinétique. A ce point de vue il semble donc y avoir une nette différence entre le

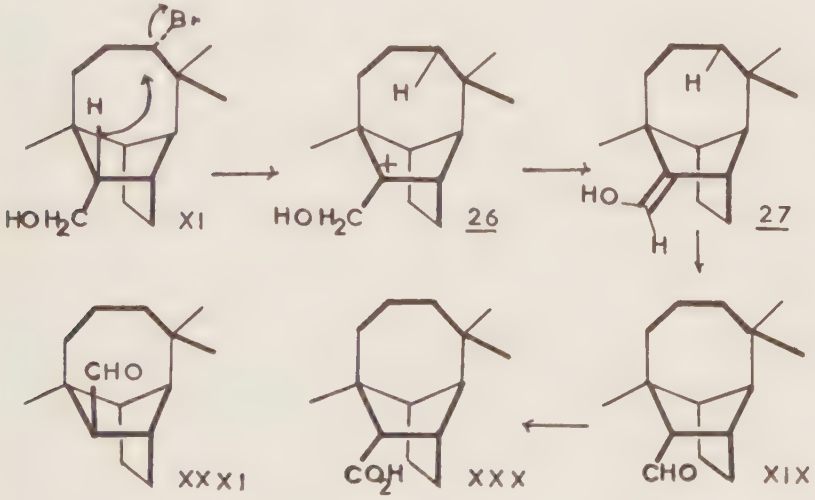
* Nous remerçions le Dr J. Lhomme pour une discussion.

système du longifolène et celui du bicyclo [3,3,1] nonane.

Obtention d'aldéhyde isolongifolique par adsorption du bromo-3 α (7 β H)longifolanol-15 XI sur une colone d'alumine.

Si l'on adsorbe le bromo-3α (7 β H)longifolanol-15 XI dissous dans le benzène, sur une colonne d'alumine, pendant une nuit, on élue au benzène l'aldéhyde isolongifolique XIX que nous avons pu caractériser au moyen de sa dinitro-24 phénylhydrazone et par son oxydation, à l'air, en acide iso-longifolique XXX.

Ceci s'explique de la façon suivante. L'ion en C-3, formé par le départ du brome, se stabilise ici par la migration d'un ion hydrure provenant de C-7. L'ion 26 ainsi formé se déprotone en énol 27. Celui-ci s'isomérise en aldéhyde XIX.



On peut s'étonner de l'obtention exclusive d'aldéhyde isolongifolique. On aurait pu s'attendre à obtenir un mélange d'épimères d'aldéhyde isolongifolique XIX et d'aldéhyde longifolique XXXI, et un mélange identique pour les acides.

En fait, ceci est en accord avec les résultats de Sukh Dev (75). Ce dernier a étudié l'obtention des aldéhydes longifoliques

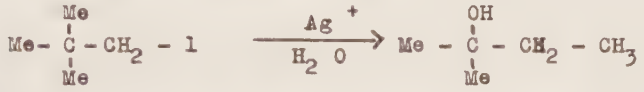
à partir de l'époxyde de longifolène. La réaction passe certainement par l'énol 27. En faisant passer une solution d'époxyde de longifolène dans l'hexane sur une colonne de silice, il obtient un mélange d'aldéhydes. L'oxydation de ces aldéhydes à l'air donne un mélange d'acide longifolique et d'acide isolongifolique. La proportion de ces acides dépend du temps d'adsorption sur la colonne. Si le produit est élué immédiatement, le mélange d'aldéhyde donne après oxydation un mélange 1 : 1 d'acide longifolique et d'acide isolongifolique. Si l'élution est faite au bout de 4 heures, la proportion d'acide longifolique et d'acide isolongifolique change (1 : 1,5).

Si l'époxyde est adsorbé sur une colonne d'alumine neutre et est élué au bout de 21 heures, on obtient un mélange d'isolongifolol et d'acide isolongifolique XXX.

Sukh Dev a interprété ces résultats expérimentaux de la façon suivante. Lors de l'isomérisation d'un époxyde en aldéhyde, la protonation de l'énol intermédiaire se fait par la face la moins encombrée de la molécule (76). Donc l'addition du proton sur l'énol 27 se fait en fournissant dans des conditions non équilibrantes l'aldéhyde longifolique XXXI instable. Pourtant, si au stade de l'aldéhyde, l'équilibration est permise, on devrait obtenir l'aldéhyde isolongifolique XIX plus stable thermodynamiquement. Sur une colonne d'alumine, l'équilibration est possible ; on obtient effectivement, comme nous l'avons vu, uniquement de l'aldéhyde isolongifolique XIX.

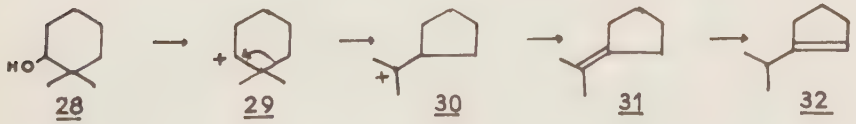
REACTION DE CONTRACTION DE CYCLE RETROPINACOLIQUE : INTRODUCTION.

Nous pouvons considérer les réactions de contraction de cycle comme des cas particuliers des transpositions observées dans le cas des dérivés néopentyliques.

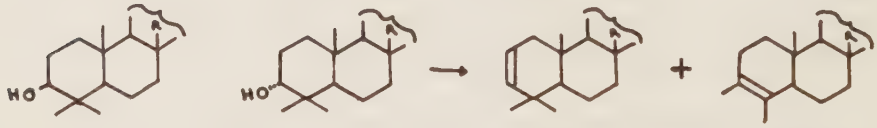


Par solvolyse de l'iodure néopentylique on obtient de l'alcool t-amylique. Ces réactions se font dans des conditions solvolytiques favorisant l'apparition d'ions carbonium. Elles sont catalysées par des agents électrophiles tels que Ag^{+} et Hg^{++}. Il est probable que ces réarrangements passent par l'intermédiaire d'un ion néopentylique ; celui-ci apparemment se réarrange immédiatement en ion t-amylique : on n'obtient pas de produits non réarrangés.

Dans le cas des dérivés cycliques, ce genre de réaction peut donner lieu à une contraction de cycle. L'exemple classique est celui du diméthyl-2,2 cyclohexanol-1 28, qui, sous l'action d'acides forts, donne, comme l'a montré Meerwein (77), l'isopropylidène cyclopentane 31 et l'isopropyl-cyclopentène 32, par l'intermédiaire des carbocations 29 et 30.



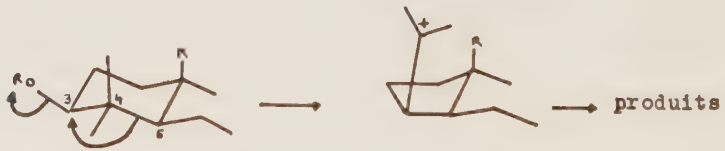
En série triterpénique on connaît de nombreux exemples de contractions (78) du cycle A. Pourtant la réaction de contraction ne se produit qu'avec l'alcool 3 β, équatorial, 33 (79)(80). Son épimère axial 3 α, 34 est tout simplement déshydraté en dérivé 35, sans transposition (ou en dérivé diméthyl-3,4 Δ 3 éthylénique 36).



33 34 35 36

La configuration de l'alcool de départ est donc déterminante.

Dans l'alcool 3 β, les atomes O, C-3, C-4 et C-5 sont coplanaires et les liaisons O - C-3 et C-4 - C-5 sont antiparallèles, ce qui correspond à la disposition idéale pour que la rupture de la première de ces liaisons soit accompagnée par la migration de la seconde (80).



C-5 migre avec rétention de C-4 vers C-3 et C-3 subit l'inversion attendue (78). Le mécanisme est donc stéréospécifique. Ceci est, d'une façon plus générale, un trait caractéristique des transpositions du type Wagner-Meerwein.

Si nous considérons la molécule de longifolène dans la conformation mise en évidence par analyse cristallographique aux rayons X, et ayant l'atome de brome dans la configuration 3 α, nous constatons que les conditions d'une telle réaction stéréospécifique concertée sont exactement remplies. Les atomes Br, C-3 et C-2 et C-1 sont coplanaires, les liaisons Br : C-3 et C-2 : C_1 sont antiparallèles.

Solvolyse du produit d'addition VII (X^1 = Br, X = Cl)

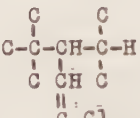
a) Dans le diéthylèneglycol.

Par solvolyse du composé d'addition VII (X^1 = Br, X = Cl) dans le diéthylèneglycol à reflux, on obtient un composé principal (accompagné d'un second produit présent en très petite quantité et que nous n'avons pas étudié) Le spectre IR de ce composé présente des bandes à 1613 cm^{-1}, 905 cm^{-1}.

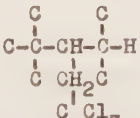
Le spectre de RMN présente - vers δ = 5,85ppm un doublet (J = 10 Hz) attribuable au proton vinylique en C-15 dédoublé par le proton en C-7,

- et vers δ = 2,72 ppm un doublet de doublets (J = 10 Hz J = 5 Hz), attribuable au proton en C-7, dédoublé par le proton en C-15 et le proton en C-8.

Ces données nous permettent d'établir la structure partielle 37 pour XVIII et 38 pour le produit d'addition VII (X^1 = Br, X = Cl)



37

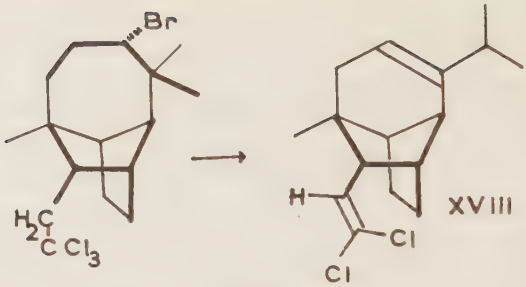


38

- vers δ = 5,24 ppm, un triplet attribuable à un proton vinylique couplé avec un groupement méthylénique
- vers δ = 1,02 ppm, un doublet (J=7 Hz), attribuable aux deux méthyles du groupement isopropyle.
- vers δ = 0,92 ppm, le signal du méthyle en C-14.

Ceci définit pour XVIII la structure partielle 43, complémentaire de 37 :

43



XVIII

b) Dans le méthanol aqueux.

Seule la fonction bromure secondaire est solvolysée dans un mélange méthanol - eau 80 : 20.

Le groupement fonctionnel $-CH_2 - C\,Cl_3$ reste intact. Le mélange obtenu ne présente pas les bandes à 1613 cm^{-1} et 905 cm^{-1}.

Il faut remarquer que le produit d'addition tétrachloré VII X = X^1 = Cl obtenu par Naffa et Ourisson est beaucoup plus stable. Il n'est pas solvolysé par l'éthanol à 80 % à reflux, et il est inattaqué par la potasse éthanolique à reflux : la liaison C-Cl est beaucoup plus stable que la liaison C-Br.

Solvolyse de l'ester bromé X (R = CH_3) dans l'acide acétique en présence d'acétate d'argent.

Par solvolyse de l'ester bromé X (R = CH_3) dans l'acide acétique en présence d'acétate d'argent, on obtient deux séries de composés :

- des composés débromhydratés de formule brute $C_{16}\,O_2\,H_{24}$
- un mélange d'acétates.

a) Les composés débromhydratés.

Par chromatographie sur une colonne de silice chargée du nitrate d'argent, on sépare les deux composés majeurs de structure XV et XIII

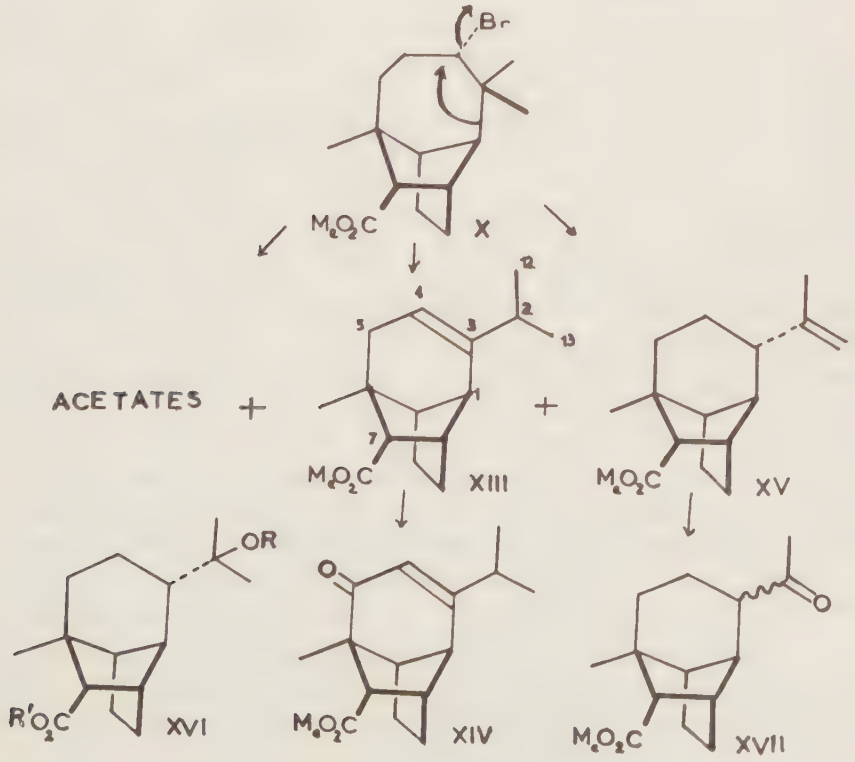
Le composé XV :

Celui-ci présente en infra-rouge une bande à 1730 cm^{-1} ester méthylique), et des bandes à 1640 et 892 cm^{-1} attribuables à une double-liaison disubstituée.

Le spectre de RMN est en accord avec la structure XVI. On observe
- vers δ = 1,7 ppm, un doublet (J = 0,7 Hz) attribuable à un méthyle sur double-liaison.
- vers δ = 4,66 ppm, un singulet attribuable à deux protons vinyliques.
- vers δ = 1,03 ppm, un singulet attribuable au méthyle en C-14
- vers δ = 3,53 ppm, un singulet attribuable au méthyle de l'ester méthylique.

Le composé XIII

Celui-ci présente en infra-rouge une bande à 1730 cm^{-1} (ester méthylique). En RMN, on observe
- vers δ = 5,2 ppm, un triplet correspondant à un proton vinylique
- vers δ = 1,01 ppm, (J = 7 Hz) un doublet attribuable aux deux méthyles du groupement isopropyle.
- vers δ = 1,05 ppm, un singulet attribuable au méthyle en C-14.
- vers δ = 3,55 ppm, un singulet attribuable au méthyle de l'ester méthylique.



b) Le mélange d'acétates.

Le mélange d'acétates n'est pas séparable par chromatographie sur silice. Les hydroxyacides correspondants sont, eux, séparables dans des conditions particulières (voir partie expérimentale)

On isole trois hydroxy-acides A, B et C de formule brute $C_{15}H_{24}O_3$

A : F = 135° (70 % en poids du mélange)
B : F = 137° (20 % " " " ")
C : F = 179° (10 % " " " ")

Composé A de structure XVI (R = R^1 = H)

Au composé majeur A, F = 135°, nous avons attribué la structure XVI (R = R^1 = H). Il présente une fonction alcool tertiaire : celui-ci n'est pas acétylable par l'anhydride acétique dans la pyridine . L'ester méthylique XVI (R = H R^1 = Me), non cristallisé, obtenu au moyen du diazométhane, présente en infra-rouge une bande alcool.

En RMN le composé XVI (R = R^1 = H) présente

- vers δ = 1,2 ppm un singulet attribuable aux deux méthyles C-12 et C-13
- vers δ = 1,1 ppm un singulet attribuable au méthyle en C-14
- vers δ = 2,62 ppm un doublet (J = 4 Hz) attribuable au proton en C-7.

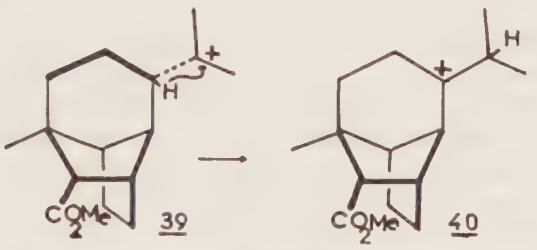
Composé XVI (R = Ac R^1 = Me)

L'acétate de départ de l'alcool A (Produit majeur du mélange d'acétates non isolé à l'état pur.) présente le spectre de RMN suivant dans le mélange :

- vers δ = 1,37 ppm, δ = 1,42 ppm, des signaux attribuables aux deux méthyles C-12 et C-13 (qui sont donc sur le carbone portant l'acétate)
- vers δ = 1,0 ppm, un singulet attribuable au méthyle en C-14
- vers δ = 1,88 ppm, un singulet attribuable au méthyle de l'acétate.
- vers δ = 3,55 ppm, un singulet attribuable au méthyle de l'ester méthylique.
- vers δ = 2,5 ppm, un doublet (J = 5 Hz), attribuable au proton H-7.

Nous attribuons la configuration indiquée en C-3 pour le groupement isopropényle de XV et le groupement isopropanol de XVI sur la base des considérations générales sur les contractions de cycle rétropinacoliques, développées plus haut.

Le composé isomérisé XIII se forme sans doute à partir de l'ion 40 qui lui-même résulte d'une migration 1,2 d'un hydrogène à partir de l'ion 39.



De telles migrations on été mises en évidence dans des systèmes similaires par marquage au deutérium. (81)

Cette isomérisation est totale dans le diéthylèneglycol à reflux. En effet, par solvolyse de l'ester X dans le diéthylèneglycol, on obtient pratiquement un seul composé, le produit isomérisé XIII. De même, le composé d'addition VII (X^1 = Br X = Cl) donne dans les mêmes conditions un seul composé de structure XVIII

D'après les modèles moléculaires, les interactions du groupement isopropényle avec le reste de la molécule pour le composé XV sont nettement supérieures aux mêmes interactions du groupement isopropyle des composés XVIII et XIII.

La structure du composé XIII a été confirmée par l'obtention du produit d'oxydation allylique XIV. La cétone α,β -éthylénique XIV présente en UV un maximum vers 243 mμ. ; en IR. on observe des bandes à 1630 cm^{-1}, 1670 cm^{-1} 1730 cm^{-1}. Le dichroïsme circulaire est négatif et présente une structure fine. Le spectre de RMN présente le signal d'un proton vinylique ; (singulet) vers δ = 5,65 ppm. La présence du groupement isopropyle dans la molécule est confirmée par le couplage J = 7 Hz des deux méthyles. Le spectre de RMN de XIII, comme d'ailleur celui de XIV, présente pourtant une ambigüité, due à la superposition des signaux de deux méthyles. Cette ambigüité est levée par le spectre de RMN de la dinitro-2,4 phénylhydrazone de XIV, dont les signaux des méthyles sont bien séparés : les deux méthyles de l'isopropyle sont centrés vers δ = 1,23 ppm (J = 7 Hz).

Obtention des méthylcétones XVII

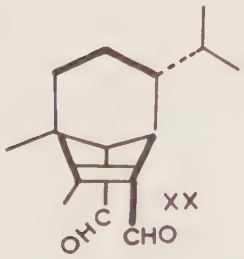
Pour caractériser plus complètement le dérivé isopropénylique XV, nous avons ozonisé ce composé et caractérisé la méthylcétone XVII par sa dinitrophényl-hydrazone. Cette méthylcétone s'épimérise facilement. Ceci ressort de l'examen du spectre de RMN, qui montre que l'on a un mélange d'épimères. Le méthyle en C-14 a un déplacement chimique de δ = 1,03 ppm pour l'un, δ = 1,06 ppm pour l'autre épimère. Le méthyle de la méthylcétone a un déplacement chimique identique pour les deux épimères : δ = 2,08 ppm. D'après l'intensité des signaux, le mélange obtenu semble équimoléculaire.

Synthèse du sativène XXI (82)

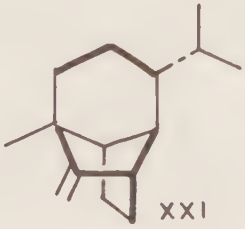
L'helminthosporal XX est une toxine d'*helminthosporium sativum* a été démontrée par de Mayo et coll. (83) On avait suggéré que l'helminthosporal n'était pas un produit de cyclisation directe du pyrophosphate de farnésyle, mais dérivait d'un précurseur hypothétique, le sativène XXI par rupture d'une liaison par oxydation.

De Mayo et Williams (82) ont en effet isolé, d'une fraction hydrocarbonée de l'extrait de la moisissure, une substance $[\alpha]_0$- 186°, dont les données spectrales étaient en accord avec la structure XXI*. Ils ont réalisé la synthèse de cette substance à partir de l'ester XIII préparé suivant nos indications. L'ester XIIfut tout d'abord hydrogéné, puis réduit à l'hydrure de lithium et d'aluminium. La pyrolyse de l'acétate de l'alcool obtenu permit d'obtenir le (+) sativène XXI $[\alpha]_0^+$ 191°). Le produit naturel et la substance de synthèse sont donc énantiomorphes.

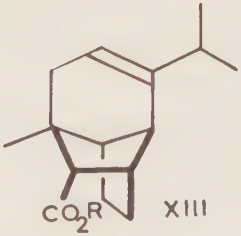
Cette synthèse** nous a fourni une confirmation objective de l'essentiel de nos résultats sur les réactions d'additions homolytiques et de solvolyse décrits dans le présent chapitre.



XX



XXI



XIII

---

* Mentionnons que le sativène a été récemment isolé d'une autre source, à savoir l'oléirésine d'*Abies magnifica* Murray. (84)

** Une synthèse totale du sativène a été récemment décrite par J. E. Mc Murray. (85)

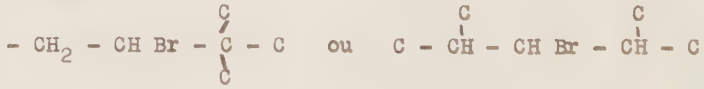
ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA STRUCTURE DU PRODUIT D'ADDITION

Nous avons indiqué, que la structure, attribuée au produit d'addition, avait été confirmée par une étude cristallographique aux rayons X de deux dérivés de la série : le bromo - 3α (7βH) longifolane XII et le bromo -3α longifolène XXXII (dont l'obtention est décrite plus loin).

Nous mentionnerons cependant les principaux arguments qui nous avaient conduits à attribuer cette structure au produit étudié.

Structure au voisinage de l'atome de brome.

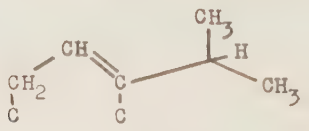
L'atome de brome est situé sur un atome de carbone secondaire. En effet, dans la série bromée, tous les spectres de RMN indiquent un doublet de doublets vers δ = 4,5 ppm (1H J = 3,5 - 4Hz) (J = 9 - 10 Hz) qui est en accord avec les deux structures partielles 41 ou 42.



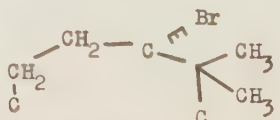
41 42

Les réactions de contractions de cycle rétropinacoliques observées pour le produit d'addition VII (X = Cl, X^1 = Br) et l'ester bromé X dans le diéthylèneglycol prouvent la structure partielle. 41

Le spectre de RMN de l'ester XIII et celui de la cétone $\alpha\beta$ - éthylénique XIV prouvent la structure partielle 43 pour XIII

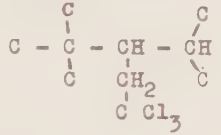


43



44

En supposant que l'ester XIII se forme par une migration d'hydrogène 1,2, nous pouvons étendre la formule partielle 41 en 44. Etant données les structures partielles 44 et 38 et la structure du produit de départ, il en résulte la structure VII (X^1 = Br X = Cl) pour le produit d'addition. Ceci, nous l'avons vu, est confirmé par la solvolyse pratiquement quantitative du bromo - 3α (7βH) longifolane XII en longifolène



38

Configuration en C-7

La théorie, et l'expérience, montrent que le couplage spin-spin entre deux hydrogènes adjacents varie comme le recouvrement entre les deux orbitales.

On observe une variation du type

$$J_{CH-CH} = K \cos^2 \phi + C \qquad 45$$

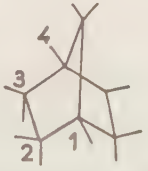
avec K $\sim$ 10 Hz pour $0 < \phi < 90°$, et K $\sim$ 16 Hz pour $90° < \phi < 180°$

Dans une molécule soumise à de fortes tensions internes, les liaisons C - C sont "courbées", et les distances mutuelles et le recouvrement des orbitales modifié. Si deux orbitales C - H sont éloignées l'une de l'autre de cette manière, on aura un couplage diminué, sans que l'angle dièdre ait été modifié.

Les relations du type 45 ne sont donc guère applicables dans le cas de ces molécules tendues. Le longifolène présente, dans sa structure, un système bicyclo [2,2,1] heptane, système qui présente des tensions notables.

Les angles de ce systèmes on été récemment mesurés (86). Le tableau suivant, emprunté à Laszlo (87) donne les résultats expérimentaux pour le système bicyclo [2,2,1] heptanique :

		J	ϕ
J 23	(endo - endo)	6 - 7	0
J 23	(exo - exo)	9 - 10	0
J 12	(exo - 1)	3 - 4	45°
J 12	(endo - 1)	0 - 2	80°
J 23	(endo - exo)	2,5- 5,0	120°



On voit que les couplages J 23 (endo - endo) et J 23 (exo - exo) sont différents ; les relations du type 45 sont totalement inapplicables

dans ce système.

Dans la série du longifolène, nous observons un couplage du type J 12 (exo - 1)

Pour le composé XVIII on a un doublet de doublets vers δ = 2,72 ppm (J_1 = 5 Hz, J_2 = 10 Hz), attribuable au proton en C-7 dédoublé par le proton en C-15 et le proton en C-8.

Pour les autres composés, J_1 varie de 3 à 5 Hz :

composé acétylénique IX (X = H)	δ = 2,73 ppm	J_1 = 4 Hz
ester bromé X (R = CH_3)	δ = 2,64 ppm	=3,5Hz
isolongifolate de méthyle	δ = 2,82 ppm	= 3 Hz
composé isopropénylique XV	δ = 2,70 ppm	= 5 Hz
hydroxy - acide. A XVI	δ = 2,62 ppm	= 5 Hz

De ces considérations, nous pouvons donc déduire que nous sommes en présence d'un proton en C-7 exo.

Configuration en C-3

La RMN ne nous permet pas de déterminer la conformation en C-3.

Nous avons vu que le proton en C-3 donne un doublet de doublets (J_1 = 9,5 $\pm$ 0,5 Hz ; J_2 = 3,5 $\pm$ 0,5 Hz)

Supposons H-3 couplé avec les deux proton H-4 β et H - 4 α. Cet atome d'hydrogène peut présenter deux configurations dans la conformation convenable du cycle à 7 chaînons :

H - 3 β : H - 4 β = 100° H - 3 α : H - 4 β = 25°

H - 3 β : H - 4 α = 135° H - 3 α : H - 4 α = 100°

Si nous appliquons les équations (*)

$JH - H = 10 \cos^2 \phi$ $\quad 0 \leqslant \phi \leqslant 90°$

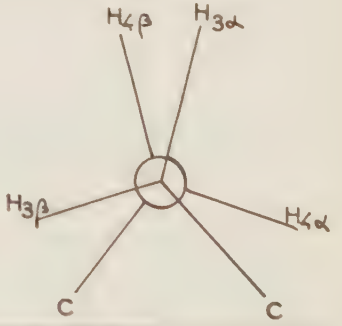
$JH - H^1 = 16 \cos^2 \phi$ $\quad 0 \leqslant \phi \leqslant 100°$

on peut avoir :

$J_{3\beta, 4\beta}$ = 0,5 Hz $\quad J_{3\alpha, 4\beta}$ = 8 Hz

$J_{3\beta, 4\alpha}$ = 8 Hz $\quad J_{3\alpha, 4\alpha}$ = 0,5 Hz

On ne peut donc pas conclure.



* Ces formules on été proposées par Williamson et Johnson (88) dans le cas de systèmes policycliques plus rigides que les composés monocycliques, où l'équation de Karplus (89) s'applique mieux.

Pourtant,nous pouvons attribuer à l'atome de brome la configuration indiquée, pour des raisons stériques. L'encombrement d'un atome de brome en 3 β serait en effet énorme.

Ce qui, d'autre part, confirme cette configuration, est le caractère univoque de la contraction de cycle. Nous avons vu que, dans le cas de triterpènes, la configuration de l'alcool de départ est déterminante. Les liaisons réagissantes sont coplanaires et antiparallèles. Nous constatons que cette condition est entièrement réalisée pour la conformation décrite du cycle à 7 chaînons, si l'atome de brome présent a la configuration indiquée.

Insistons en conclusion que toutes ces déductions ont été publiées antérieurement (53) à leur confirmation par radiocristallographie.

BIBLIOGRAPHIE

59. A.C. COPE, M.M. MARTIN et M.A. MCKERVEY, Quart. Rev. I966, 20, II9.
60. V. PRELOG et J.G. TRAYNHAM, dans Molecular rearrangements, Ed. par P. DE MAYO, Vol. I, Interscience Publishers, New York, 1963, p. 593.
61. A.C. COPE, A. FOURNIER et H.E. SIMMONS, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 3905.
62. A.C. COPE, G.A. BERCHTOLD, P.E. PETERSON et S.H. SHARMAN, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 6366, 6370.
63. W. SZKRYBALO, Thèse, Wayne State University, 1964.
Cité dans L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, Conformational Analysis, Interscience Publishers, New York, 1965, p. 224.
64. H. VAN KAMP., Thèse, Vrije Universität, Amsterdam, Netherlands, 1957.
J. COOPS, H. VAN KAMP, W.A. LAMBREGTS, B.J. VISSES, et H. DEKKER, Rec. Trav. Chim. 1960, 79, 1226.
65. R.F. BRYAN et J.D. DUNITZ, Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 3.
E. HUBER BUSER et J.D. DUNITZ, Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 760.
J.D. DUNITZ et H.M.M. SHEARER, Proc. Chem. Soc. (London), 1958, 348 ; 1959, 268. Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 18.
66. A.C. COPE et R.B. KENNEL, résultats non publiés.
67. A.C. COPE et D.M. GALE, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 3743.
68. N.L. ALLINGER et S. GREENBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2394.
69. A.C. COPE et D.L. NEALY, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3122.
70. A.C. COPE, S. MOON et P.E. PETERSON, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 1650.
71. M.A. EAKIN, J. MARTIN et W. PARKER, 1968, p. 298.
72. M.A. EAKIN, J. MARTIN et W. PARKER et C. EGAN (D.H.G.) et S.H. GRAHAM, Chem. Comm., 1968, p. 337.
73. R.A. APPLETON et S.H. GRAHAM, Chem. Comm., 1965, p. 297.
74. S. WINSTEIN et R.L. HANSEN, J. Amer. Chem., Soc., 1960, 82, 6206-7.
75. U.R. NAYAK et SUKH DEV Tetrahedron, 1963, 19, 2293.

76. H.E. ZIMMERMAN J. Org. Chem. 1955, 20, 549.
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 1168.
J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 6554.
H.E. ZIMMERMAN et T.W. CUTSHALL.
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 2893.
J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4305.
77. H. MEERWEIN, Ann Chem., 1914, 405, 129.
78. J.F. BIELLMANN, D. KUCAN, M. RAJIC, P. WITZ et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 330, 331, 337, et 341.
79. D.H.R. BARTON, Experientia, 1950, 6, 316.
80. D.H.R.BARTON, J. Chem. Soc., 1953, p. 1027.
81. A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, résultats non publiés.
82. P. DE MAYO, R.E. WILLIAMS, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 3275.
83. P. DE MAYO, E.Y. SPENCER et R.W. WHITE, Can. J. Chem., 1961, 39, 1608.
1963, 41, 2996.
84. L. SMEDMAN et E. ZAVARIN, Tetrahedron Letters, 1968, 3833.
85. J.E. Mc MURRAY, J. Amer. Chem. Soc., 1968, p. 6821.
86. C.F. WILCOX, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 414.
87. P. LASZLO, Sciences, n° 26, juillet, Août, 1963, p. 59.
88. K.L. WILLIAMSON et W.S. JOHNSON., J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 4623.
89. M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 1959, 30, 11.

C H A P I T R E III

CYCLISATION TRANSANNULAIRE ET

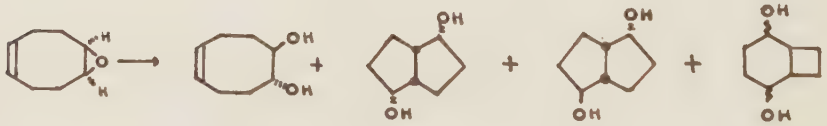
RETOUR INTERNE DANS LA SERIE DU LONGIFOLENE.

CYCLISATION TRANSANNULAIRE ET RETOUR INTERNE

a) Cyclisations transannulaires. Introduction (59)

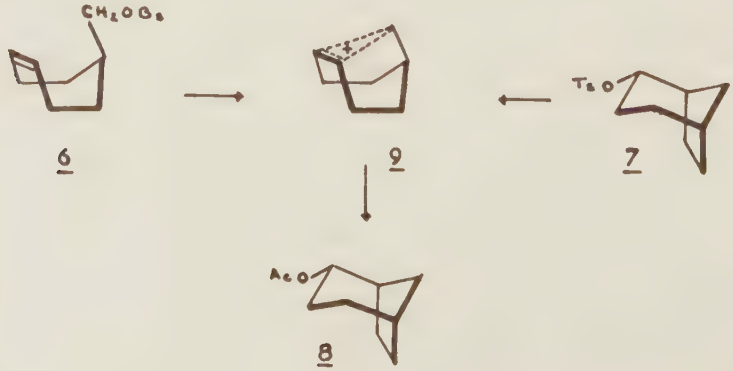
Dans les réactions discutées jusqu'à présent, la réaction transannulaire qui nous a intéressé a été la migration d'un hydrogène. Un autre type de réaction transannulaire est possible, la migration d'une paire d'électrons avec formation d'un composé bicyclique.

Ainsi, par solvolyse du monoépoxyde du cis, cis - cyclooctadiène-1,5 1 (90) on obtient des composés bicycliques 2, 3, 4 et 5



1 2 3 4 5

L'acétolyse du brosylate de cycloheptènyl -4 méthyle-1 6 (91) et celle du tosylate de endo-bicyclo [3,2,1] octyle-2 7 (92) donnent exclusivement l'acétate d'endo-bicyclo [3,2,1] octyle-2 8, par l'ion symétrique ponté. 9



6 9 7 8

L'acétolyse du tosylate de cis-cyclodécène-5 yle-1 10 (93) donne surtout l'endo-cis-bicyclo [4,4,0]décanol-2. 11

10 11

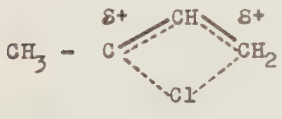
Un processus concerté, mettant en jeu simultanément une dissociation du groupement tosylate, la migration de la double-liaison et une attaque du solvant, expliquerait bien le haut degré de stéréospécificité observé.

Le tosylate de méthylène-6 cyclodécyle 12 (94) se solvolyse en donnant avec un rendement de 90 % du cis-bicyclo [4,4,1] un décanol-1 13.

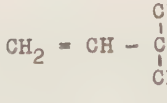
12 13

b) Retour interne . (94) (95c) Introduction

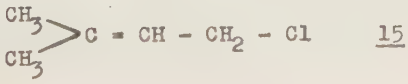
L'acétolyse du chlorure d' α, α - diméthylallyle 14 (95) est accompagnée par un réarrangement en chlorure de γ, γ -diméthylallyle. 15. La vitesse du réarrangement est d'ordre 1. Lorsque l'isomérisation est effectuée en présence d'un excès d'ions chlorures radioactifs, on constate que l'isomérisation est plus rapide que l'incorporation de Cl- marqué. Donc l'ion chlorure qui se détache du carbone α est de préférence celui qui se lie au carbone γ de la même molécule. Il y a retour interne . Young, Winstein et Goering suggèrent 16 comme intermédiaire



16



14

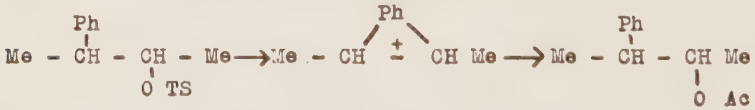


15

Cet intermédiaire peut redonner 14, ou réagir avec le solvant. En augmentant le caractère nucléophile du solvant, on augmente les réactions entre l'ion carbonium et le solvant.

En augmentant les forces de solvatation associées au groupement partant, on facilitera la solvolyse, et diminuera le retour interne. Le retour interne sera donc favorisé dans les solvants de faible polarité, et défavorisé dans les solvants polaires.

Si la solvolyse du tosylate de thréo-3 phényl-2 butyle optiquement actif est interrompue lorsque la moitié du tosylate est solvolysée (96), le tosylate qui reste est complètement racémique. Ceci suggère que l'ionisation initiale est réversible. L'ion phénonium 17 se recombine plutôt avec son partenaire anionique, qu'avec un anion étranger. En effet, en effectuant l'acétolyse du brosylate en présence d'un excès d'acide p-toluènesulfonique, on constate que le sulfonate récupéré ne contient que peu d'ester de tosyle. Le premier intermédiaire dans la solvolyse est une paire d'ions, qui par retour interne peut redonner le produit de départ.



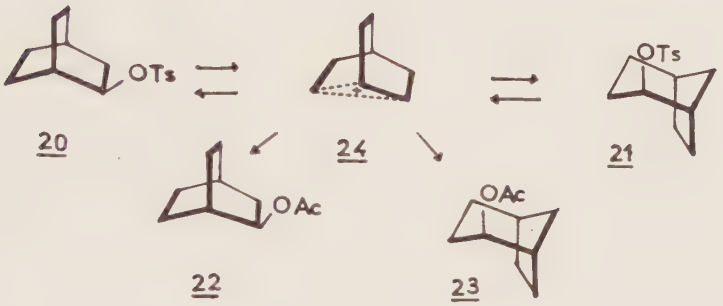
17

Winstein et Trifan (97) ont constaté que, lors de la solvolyse du brosylate exo norbornylique 18 optiquement actif, la vitesse de racémisation est plus grande que la vitesse de formation de l'acide bromobenzène-sulfonique. Ceci s'explique également par un retour interne à partir d'une paire d'ions du type 19.

18 19

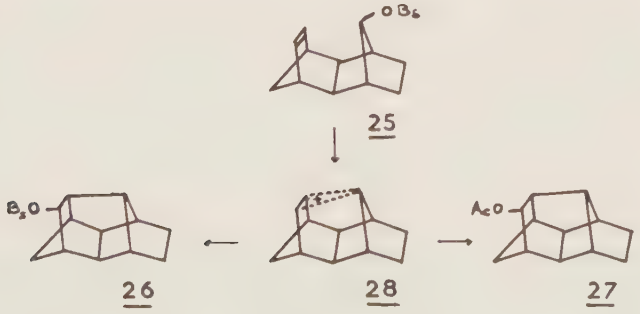
L'acétolyse du tosylate de bicyclo [2,2,2] octyle-2 20 et celle du tosylate de trans-bicyclo [3,2,1] octyle 21 (98) donnent par retour interne un mélange des tosylates 20 et 21 et, par solvolyse, un mélange des acétates correspondants 22 et 23. Les produits

se forment par l'intermédiaire de l'ion non-classique. 24



20 24 21 22 23

La solvolyse de 25 (99) constitue un exemple de cyclisation transannulaire accompagnée de retour interne. En effet, par acétolyse de 25, on obtient les deux produits 26 et 27 dont le premier résulte d'un retour interne.



25 26 28 27

L'accélération de solvolyse observée suggère également comme intermédiaire un ion non-classique. 28

"Effet spécial de sel" : hypothèse de deux variétés de paires d'ions. (100)

Lors de la solvolyse de la plupart des sulfonates dans l'acide acétique, l'addition d'un sel inerte produit une accélération linéaire de la vitesse de solvolyse. Pour certains produits, l'addition de petites quantités de perchlorate de lithium produit d'abord une accélération importante de la constante de vitesse mesurée par titration, puis pour des teneurs plus élevées l'accélération linéaire normale. Cet effet a été appelé "effet spécial de sel" (101) et est observé seulement avec des systèmes tels que le brosylate d'anisyl-3 butyle-2, le tosylate de cholestéryle et le brosylate de diméthoxy -2,4 phényl-2-ethyle, ceux-ci donnant des cations assez stables.

Ainsi, le perchlorate réagirait avec la paire d'ions R + OBs-, le transformant en R + Cl O_4^-, qui se solvolyserait rapidement parce qu'il ne peut pas donner lieu à un retour interne en un perchlorate d'alcoyle. L'addition de grandes quantités de Cl O_4 Li devrait donc supprimer le retour interne, la vitesse d'acétolyse (mesurée par titration) approchant de la vitesse d'ionisation (mesurée par polarimétrie). Ceci n'est cependant pas le cas. Il y a donc un certain retour interne non empêché par l'addition de perchlorate de lithium.

Winstein suggère qu'il existe deux types distincts de paires d'ions.

a) Paires d'ions intimes.

Les deux ions sont en contact intime ; la liaison entre l'ion carbonium et le groupement partant présente un certain caractère covalent. Le perchlorate de l'ithium est susceptible de réagir avec cet intermédiaire, mais la réaction n'est pas assez rapide pour éviter le retour interne vers le produit de départ.

b) Paires d'ions externes.

Une ou plusieurs molécules de solvant séparent l'ion carbonium du groupement partant. Le perchlorate de lithium réagit rapidement avec cet intermédiaire et empêche le "retour externe".

$$RX \rightleftharpoons \underbrace{R^+ X^-}_{\text{Paire d' ions internes}} \rightleftharpoons \underbrace{R^+_{(s)} X^-_{(s)}}_{\text{Paire d' ions externes}} \longrightarrow \text{produits.}$$

Cyclisation transannulaire avec retour interne dans la série du longifolène

Lorsque l'on adsorbe (dans de l'éther de pétrole), le bromo -3 α longifolène XXXII *, préparé à partir de bromo-3 α (7β H)longifolanol-15 XI (R = H) par action du pentachlorure de phosphore dans le benzène, sur une colonne de silice, on a isomérisation complète et on peut isoler le bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII.

Par solvolyse du bromo-3 α longifolène XXXII dans l'acide acétique, on peut isoler, en plus du bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII., l'acétoxy-7 cyclo [3 : 15]longifolane. XXII

Les structures attribuées au produit bromé XXXIII et à l'acétate XXII sont compatibles avec les spectres de RMN,** les deux molécules présentent en effet, l'une un brome tertiaire, l'autre un acétate tertiaire : aucun signal n'est visible à champ plus faible que δ = 3 ppm. Le gem-diméthyle n'est pas blindé par le voisinage immédiat d'un halogène. La structure du bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII a été déduite de ses réactions, décrites plus loin, et a enfin été prouvée par une analyse cristallographique aux rayons X effectuée par Thierry, Dreyfuss et Weiss.

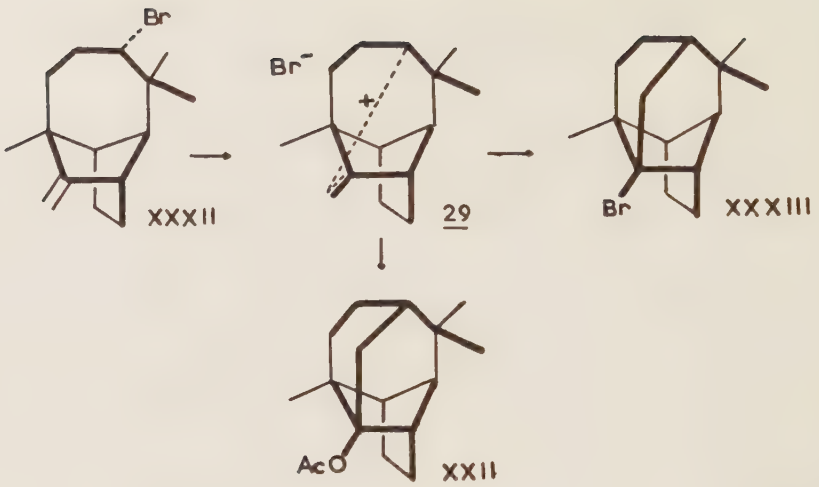
L'obtention de bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII à partir de bromo-3α longifolène XXXII implique un retour interne. Comme nous l'avons vu, ce type de retour interne suggère l'existence d'une paire d'ions non-classiques intermédiaires ici. 29

Pour "prouver" l'existence d'un tel ion non-classique, il faudrait mettre en évidence une accélération de solvolyse. Comme dans le cas du bromo-3α (7β H) longifolane, pous apprécier cette accélération, il faudrait comparer la vitesse de solvolyse de XXXII à celle d'une substance de structure et de conformation identiques au voisinage de l'atome de brome mais ne présentant pas l'interaction avec la double liaison. Cette étude reste à faire.

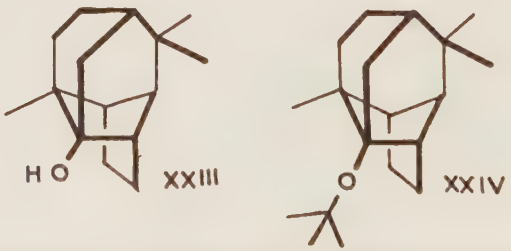
---

* La structure du bromo-3 α longifolène XXXII découle de son mode d'obtention, de ses propriétés spectrales, de sa conversion en isomère XXXIII et enfin d'une étude radiocristallographique de Thierry, Dreyfuss et Weiss.

** La structure XXXIII a découlé d'une discussion avec le Professeur E. Wenkert, le 13 mai 1968.

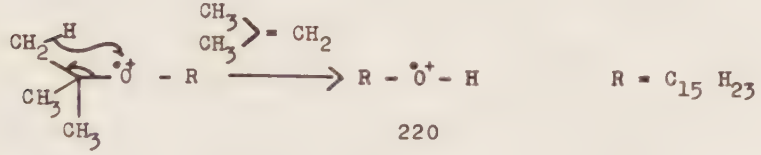


Comme nous l'avons vu, le retour interne est favorisé par les solvants peu polaires. Les solvants polaires favorisent par contre la solvolyse. Lors de la solvolyse du bromo-3α longifolène dans l'alcool t-butylique aqueux, nous n'avons pas pu caractériser le produit bromé XXXIII dû au retour interne. On obtient avec un bon rendement les deux produits de solvolyse : le t-butoxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIV et l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII



La structure de l'alcool XXIII résulte de sa corrélation avec le bromure XXXIII. En effet, comme nous le verrons plus loin, la solvolyse du bromure XXXIII permet d'obtenir quantitativement l'alcool XXIII. La structure de l'éther XXIV résulte de son spectre de RMN.

En plus des signaux dûs au gem diméthyle et au méthyle en C-14, le spectre indique vers δ = 1,25 ppm un singulet (9H) attribuable au groupement t-butyle. Le spectre de masse ne présente pas de pic moléculaire, mais un pic intense à m/e = 220, dû à la perte d'une molécule d'isobutylène (103)

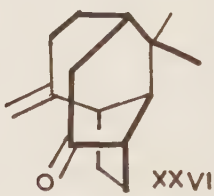


Nous avons déjà mis en évidence l'étroite analogie qui existe, du point de vue réactivité transannulaire, entre le longifolène et les dérivés du bicyclo [3,3,1] nonane. Les deux systèmes présentent en effet une distance C-3 : C-7 pratiquement identique. L'existence d'une cyclisation transannulaire dans ce système, avant la détermination radiocristallographique de la structure du produit XXXIII, avait été pour nous un bon argument en faveur de cette structure. En effet, par solvolyse du tosylate de l'exo-methylène-7 bicyclo [3,3,1] nonyle-3 (104) 30 on obtient l'adamantanol-1 31

30 31

Action du tétracétate de plomb sur l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane.

La structure de l'alcool XXIII a été confirmée chimiquement. Le traitement de l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII par le tétracétate de plomb, dans le benzène en présence de carbonate de calcium, nous a permis de caractériser le produit de fragmentation attendu XXVI, et un acétate auquel nous attribuons la structure XXVII.



XXVI

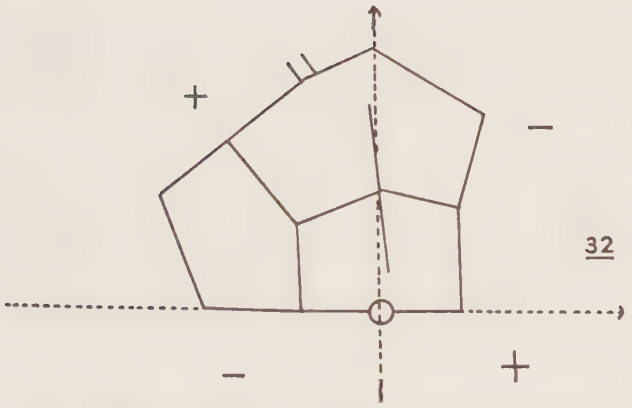
XXVII

La cétone insaturée XXVI

Le spectre IR présente des bandes à 890 cm^{-1}, 1630 cm^{-1} ($\gtrless C = CH_2$) et 1690 cm^{-1} (C = O) Cette fréquence assez basse pour une cétone dans un cycle à six chaînons est sans doute due à des tensions négatives (ouverture de l'angle du carbonyle) (106). Le spectre de RMN présente des signaux à δ = 1,15 et 1,35 (gem diméthyle : l'un des méthyles est situé dans le cône de blindage du carbonyle), et un singulet à δ = 4,5 ppm ($\gtrless C = CH_2$). Le spectre UV ne présente pas d'absorption autour de 220 mμ susceptible d'indiquer une interaction entre la double-liaison et le carbonyle comme cela a été mis en évidence dans certains cas. (105)

Le dichroïsme circulaire indique un effet Cotton positif faible : $\Delta\varepsilon_{311}$ + 0,03

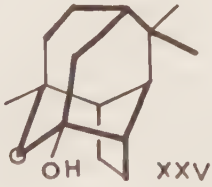
Ceci est en accord avec la conformation 32, qui nous semble la plus probable, indiquée dans le diagramme d'octants. Dans cette conformation, les octants supérieurs droit et gauche sont à peu près également chargés.



32

Par hydrogénation de la cétone insaturée XXVI, on obtient la cétone saturée XXV, présentant en IR une bande à 1690 cm^{-1} (ν C = O). Le dichroïsme circulaire indique un effet cotton positif un peu plus intense $\Delta\varepsilon$ 311 = + 0,144

XXV



XXVIII

L'acétate XXVII

L'acétate XXVII présente en IR une bande à 1730 cm^{-1} (ester). Le spectre de RMN indique la présence de trois méthyles. δ = 1,17, 1,19 et 1,08. Le signal vers 1,17 ou 1,19 serait compatible, sinon caractéristique, d'un méthyle du type CH_3 - C - O. Le spectre de RMN indique également la présence d'un acétate tertiaire (δ = 1,92, 3H) aucun signal n'est visible à champ plus faible que δ = 3 ppm.

La réduction de l'acétate XXVII par l'hydrure de lithium et d'aluminium donne l'hémicétal interne XXVIII.(IR : 3580 cm^{-1}, 1060 cm^{-1}) Le spectre de RMN de cet hémicétal indique la présence de trois méthy-

les (δ = 1,13, 6 H ; δ = 1,08, 3 H) et n'indique aucun signal à champ plus bas que 2,5 ppm (après addition de D_2O).

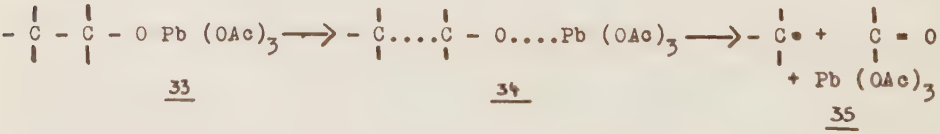
Les structures des produits XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, tout en n'étant pas prouvées au sens traditionnel, sont en accord avec leur mode d'obtention, et nous avaient conduit à l'hypothèse de la cyclisation [3 : 15] dans toute cette série de produits. Une fois établie par voie radiocristallographique la structure du bromure correspondant, les hypothèses ci-dessus ont pu être considérées comme assurées, et nous n'avons pas davantage examiné ces substances.

Il nous reste à interpréter la formation de ces produits.

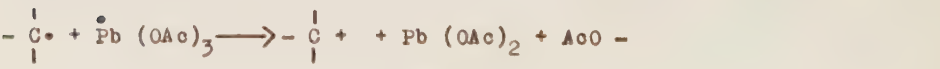
Action du tétracétate de plomb sur les alcools tertiaires (25a). Réactions de fragmentation.

Nous avons mentionné au premier chapitre que l'action du tétracétate de plomb sur les alcools donne lieu à des réactions d'acétylation (acétate de l'alcool), de cyclisation (éther) et de fragmentation. Le cours de la réaction dépend de la nature du substrat. Dans le cas des alcools tertiaires, le processus favorisé est la fragmentation.

La première étape serait la formation d'un alcoxy-triacétate de plomb 33 qui, par l'intermédiaire de 34 (2c) (différent du radical alcoxy obtenu à partir d'autres sources) donne le radical 35. Il existe de bonnes preuves (107) que le radical alcoyle 35 est par la suite oxydé en ion carbonium, 36 dont dérivent les produits obtenus.



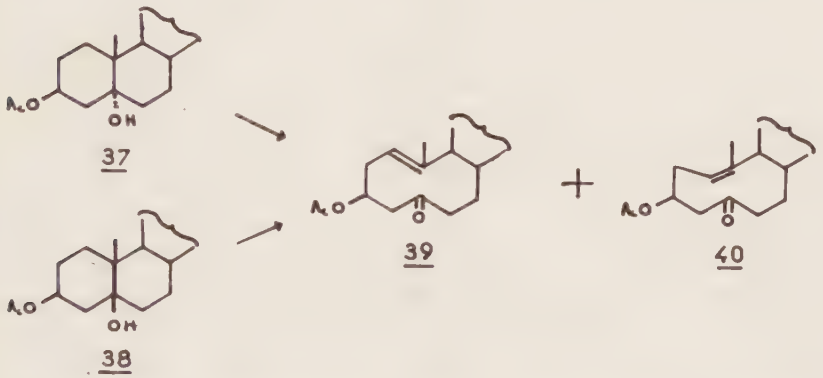
33 34 35



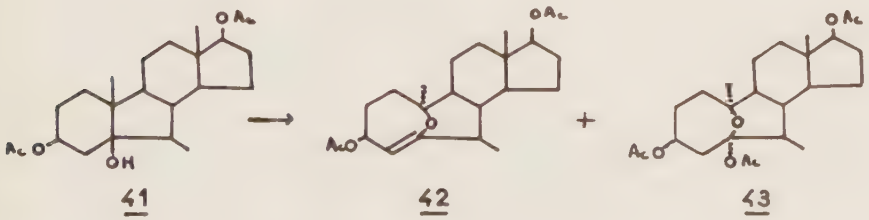
36

Un certain nombre de réactions de ce type ont été décrits. Lorsqu'on traite, par exemple dans le benzène de l'acétoxy-3 β cholestanol-5 α 37 (108) ou l'acétoxy-3 β cholestanol-5 β 38 avec un équivalent de tétracétate de plomb en présence de carbonate de calcium,

on peut isoler après chromatographie du mélange réactionnel, à côté de petites quantités d'acétate de cholestanyle et d'acétate de cholestéryle (6 %) deux produits majeurs (rendement : 49%) : les isomères géométriques 39 et 40.

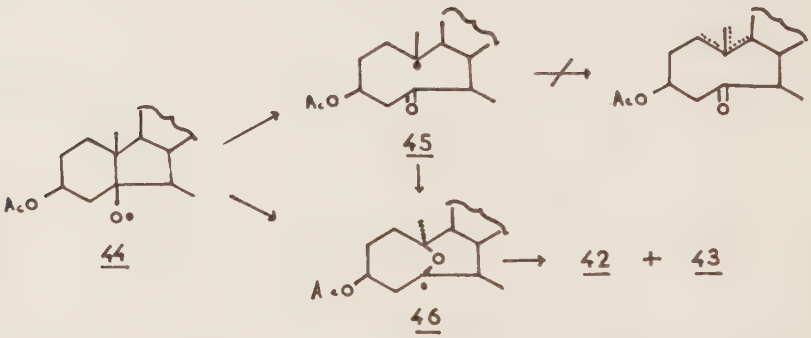


Cette coupure est très proche de celle que nous avons observée (XXIII ⟶ XXVI). Nous n'avons, par contre, trouvé qu'un seul exemple voisin de la formation de l'acétate d'hémicétal XXVII. Lorsque le méthyl-diacétoxy-3 β , 17 β méthyl-6 β B -norandrostanol-5 β 41 (109) est chauffé à reflux dans du benzène avec un excès de tétracétate de plomb en présence de carbonate de calcium, on isole après chromatographie deux esters cristallisés 42 et 43.



D'après l'auteur, le radical alcoxyle 44 peut donner le radical tertiaire 45. Celui-ci, après attaque de l'oxygène du carbonyle donne 46, lequel, par perte d'un hydrogène en C-4 donne 42 ou, par

recombinaison avec un radical acétoxyle 43. Une autre possibilité serait un réarrangement direct 1,2 de 44 en 46. L'auteur préfère la deuxième hypothèse. L'intermédiaire 45 peut, ou bien perdre un hydrogène d'un atome de carbone ou arracher un hydrogène en C-4 : de tels produits ne sont pas observés.

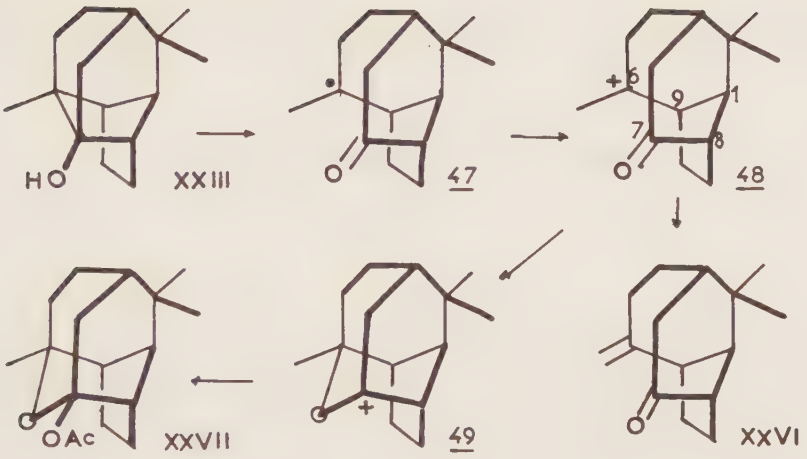


La différence frappante de réactivité entre 37 et 41 pourrait être due au fait que dans le cas de 41 un état de transition à six centres est possible. Nous avons en effet rappelé que de tels états de transition à six centres sont favorables aussi bien aux réactions transannulaires homolytiques qu'hétérolytiques. Pour 37, la formation de produits du type de 43 nécessiterait l'intervention d'un état de transition à sept centres.

On notera l'analogie de structure de 43 et de XXVII.

Par action du tétracétate de plomb sur l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII, le cation intermédiaire 48 est susceptible de donner un tel état de transition à six centres (C-6, C-9, C-1, C-8, C-7, O.)

Le radical 47 formé par fragmentation est oxydé en carbocation 48, qui attaque l'oxygène en donnant le nouveau cation 49. Ce cation se stabilise par action d'un ion acétate.


HO
XXIII
47
48
OAc
XXVII
49
XXVI

IONS CARBONIUM EN TETE DE PONT (110)

La solvolyse d'un substituant en tête de pont ne peut se faire par un mécanisme SN 2. L'approche par l'arrière n'est en effet pas possible ; la possibilité d'une SN.2 frontale a également été éliminée (111). La réactivité solvolytique en tête de pont doit donc être considérée comme un processus unimoléculaire.

Les ions carbonium en tête de pont sont difficiles à obtenir. Ainsi le chlorure d'apocamphanyle 50 (112) reste inchangé par l'action de réactifs tels que la potasse alcoolique, ou une solution alcoolique de nitrate d'argent.

50

L'inertie de ce type de composé est dûe au fait que la structure rigide bicyclique maintient C-1 dans une géométrie non plane, défavorable pour l'ion carbonium (113) (114). Lorsque les cycles formant le système ponté sont plus grands, la tête de pont peut plus facilement adopter l'état s p^2, plan. On a estimé (113) (114) la réactivité relative de divers systèmes en calculant l'énergie nécessaire pour rendre un carbocation plan.

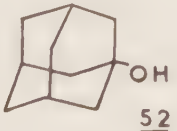
Pourtant, les énergies calculées sont incompatibles avec les réactivités ; ceci suggère que les cations en tête de pont ne doivent pas devenir tout à fait plans. En effet, lorsque (115), lors de l'ionisation, la position en tête de pont tend vers l'état plan, le gain d'énergie (des angles prenant leur valeur optimum) est contrarié par la distortion des autres angles. Lorsque les deux énergies contraires tendent vers une somme d'énergie minimum, la géométrie optimum est réalisée.

Pour la molécule d'adamantane 51 (116), l'ion dans sa configuration d'énergie minimum possèderait des angles $\ominus$ = 113 ° γ = 104°

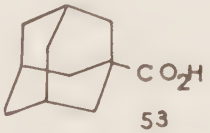
51

Cette géométrie est plus proche du tétraèdre que de l'état plan. La différence d'énergie entre l'état fondamental et l'état de transition est de 3,9 Kcal. Cette valeur est en accord avec le rapport (10^{-3}) de vitesse de solvolyse des dérivés d'adamantyle et de t-butyle.

L'ion adamantyle - 1 existe donc ; il est difficile à obtenir par solvolyse, mais réactif. Outre les solvolyse d'halogénures d'adamantyles, d'autres réactions le mettent en jeu, comme la carboxylation de Koch (117). L'oxyde de carbone engendré à partir d'acide formique et d'acide sulfurique réagit avec les carbocations qui peuvent être obtenus à partir d'un alcool par exemple. Ainsi l'adamantanol 52 donne de hauts rendements en acide 53.



52

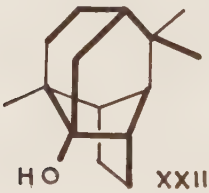


53

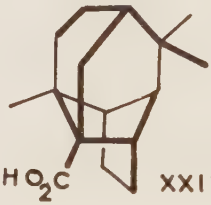
Intervention du cation en 7 dans le système du cyclo (3 : I5) longifolane

Comme on pouvait le penser, la solvolyse du bromo-7 cyclo (3 : I5) longifolane XXXIII nécéssite des conditions éxpérimentales énergiques: chauffage à 200° dans de l'alcool t-butylique, sous pression

L'hydroxy-7 cyclo (3 : I5) longifolane XXIII obtenu donne par action de l'acide formique et de l'acide sulfurique l'acide XXIX



XXIII



XXIX

BIBLIOGRAPHIE

90. A.C. COPE et B. FISHER, résultats non publiés cités dans (59)
91. G. LE NY, Compt. rend., 1960, 251, 1526.
92. H.L. GOERING et M.F. SLOAN, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1397.
93. A.C. COPE et P. JENKINS, résultats non publiés cités dans 54.
94. T.L.WESTMAN et R.D.STEVENS
    Chem. Comm., 1965., p. 459.
95. W.G.YOUNG, S. WINSTEIN et H.L. GOERING, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 1958.
96. CRAM, J. Amer. Chem. Soc., 1952, p. 2129.
97. S. WINSTEIN et D. TRIFAN, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 1154.
98. H.L. GOERING et M. F. SLOAN, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1992.
99. S. WINSTEIN et R.L. HANSEN, Tetrahedron Letters, 1960, 25, 4-8.
100. A. STREITWIESER Jr, dans Solvolytic Displacement Reactions, Mc Graw-Hill, 1962, p. 86, 148, 167.
101. S. WINSTEIN et G.C. ROBINSON, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 169-81.
102. E. GOULD, Mechanism and Structure in Organic Chemistry. HOLT, 1959, p. 580.
103. H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, D.H. WILLIAMS, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holdenday, 1967, p. 228.
104. M. EAKIN, J. MARTIN et W. PARKER, Chem. Comm., 1965, p. 206.
105. S. WINSTEIN, L. DE WRIES, R. ORLASKI. J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2020.
    H. LALHART et G. WAGNIERE, Helv. Chem. Acta., 1959, 42, 2219.
106. P. VON SCHLEYER et R.D. NICHOLAS, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 182.
    J.O. HALFORT, J. Chem. Phys., 1956, 24, 830.
    P.F. CALAS, C. PLAISANCE et J. WIEMANN, Bull. Soc. Chim., 1968, p. 4604.
107. D. HAUSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, K. SCHAFFNER et O.JEGER, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 1961.
    M. Lj. MIHAILOVIC, Z. CEKOVIC, Z. MAKSIMOVIC, D. JEREMIC, Lj. LORENC et R. I. MAMUZIC, Tetrahedron, 1965, 21, 2799.

108. M. Lj. MIHAILOVIC, M. STEFANOVIC, Lj. LORENC. et M. GASIC, Tetrahedron Letters, 1964, pp. 1867-1870.
109. D. ROSENTHAL, C.F. LEFLER et M.E. WALL, Tetrahedron Letters, 1965, 3203.
110. R.C. FORT, Jr. et P. VON R. SCHLEYER, dans Advances in Alicyclic Chemistry, vol. 1, p. 283.
111. M. FINKELSTEIN, Thèse, Yale University, (1955).
112. P.D. BARTLETT et L.H. KNOX, J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 3184.
113. P.D. BARTLETT dans "Organic Chemistry. An Advandced Treatise" (Ed. H. GILMAN.) Vol. 3 p. 58, Wiley, New York, 1953.
114. W. VON E. DOERING, M. LEVITZ, A. SAYIGH., M. SPRECHER et W.P. WHELAN. J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 1008.
115. U. SCHÖLLKOPF. Ang. Chem., 1960, 72, 147.
116. P. VON R. SCHLEYER et R.D. NICHOLAS, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2700.
R.C. FORT, Jr.et P. VON R. SCHLEYER, Chem. Rev. 1964, 64, 277.
117. H. KOCH et W. HAAF, Ann., 1958, 618, 251.
118. H. KOCH et J. FRANKEN, Ber., 1963, 96, 213.
119. G. OURISSON. Proceedings of Chem. Soc., 1964, 274.
D.G. FARNUM et G. MEHTA, Chem. Comm., 1968, p. 1643.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons montré que, lors de l'addition du bromotrichlorométhane sur le longifolène intervient une migration transannulaire homolytique d'un hydrogène. Cette migration transannulaire est due à la proximité d'un hydrogène bien déterminé de la molécule par rapport au radical formé par l'addition du radical trichlorométhyle sur le longifolène. Ceci constitu ait à notre connaissance le premier exemple bien prouvé d'une migration transannulaire homolytique d'un hydrogène vers un atome de carbone.

Par diverses réactions de ce produit d'addition, nous avons tout d'abord prouvé la structure attribuée à ce produit.

Le produit d'addition nous a permis d'accéder à une série de produits dont nous avons étudié la réactivité transannulaire. Nous avons pu montrer que la proximité d'un hydrogène n'est pas suffisante pour que l'on observe cette réaction ; il faut en outre que les conditions énergétiques soient favorables. Les substituants électrodonneurs en C - 7 favorisent la réaction. Lorsque la réaction transannulaire est inhibée par un substituant électroattracteur en C - 7 on observe une contraction de cycle.

Nous avons en outre comparé en ce qui concerne, la réactivité transannulaire, le système du longifolène et celui du bicyclo [3,3,1] nonane. Quoique la distance entre les deux atomes de carbone intervenants dans la réaction transannulaire soit pratiquement identique, nous avons de bonnes raisons de penser que lors de la solvolyse du bromo-3α (7βH) longifolène il y a intervention d'un ion non classique alors qu'un tel ion n'interviendrait pas lors de la solvolyse du tosylate d'exo methyl-7 bicyclo [3,3,1] nonyle-3. Dans la série du longifolène, nous avons mis en évidence une cyclisation transannulaire tout à fait comparable à celle qui avait été décrite dans la série

du bicyclo [3,3,1] nonane. Dans notre cas cette réaction est accompagnée de retour interne. Il serait intéressant de voir si par addition de bromotrichlorométhane sur le methylène-3 bicyclo [3,3,1] nonane on observe une réaction analogue à celle que l'on observe par addition de ce même réactif sur le longifolène.

Ce travail nous a en outre fourni la clé de la synthèse du sativène.

Une fois de plus (119) le longifolène a ainsi fourni l'occasion de recherches fructueuses en généralisations débordant largement la cadre de l'étude de ce sesquiterpène.

Une grande partie des résultats décrits ci-dessus ayant été publiée, nous reproduisons, tout d'abord, une copie de la publication, suivie par la description détaillée des expériences non encore publiées.

Über Longifolen, XI[1]

HOMOLYTISCHE UND HETEROLYTISCHE TRANSANNULARE WASSERSTOFFVERSCHIEBUNGEN IN DER LONGIFOLENREIHE

von DANIEL HELMLINGER* und GUY OURISSON

Dédié au Professeur E. Müller, en marque d'estime et en témoignage d'amical voisinage

Aus dem Institut de Chimie, Strasbourg, Frankreich

Eingegangen am 11. Dezember 1964

Longifolen (I) reagiert mit Tetrahalogenmethanen (CCl_4, CCl_3Br, CBr_4) unter transannularer Wasserstoffverschiebung zu Verbindungen vom Typ VII. Deren Struktur wurde durch Umwandlungsreaktionen unter Verwendung der NMR-Spektroskopie bewiesen. Die merkwürdige Solvolyse des Bromids XII zum Longifolen vollzieht sich als umgekehrte, heterolytische transannulare Wasserstoffverschiebung, die ausbleibt, wenn man das Longifolen-Kation induktiv destabilisiert, z. B. durch eine α-ständige Carbonylgruppe. Es entstehen dann Ringverengerungsprodukte (z. B. X → XIII).

NAFFA führte bei der Strukturaufklärung des Longifolens[2] (I) die Addition von Tetrachlorkohlenstoff an dieses camphenähnliche Sesquiterpen mit Hilfe radikalischer Initiatoren durch. Er isolierte hierbei ein Addukt $C_{16}H_{24}Cl_4$ vom Schmp. 83°, bei dessen alkalischer Hydrolyse Longifolen-ω-carbonsäure (II) entstanden sein sollte[3]. Diese Hydrolyse erfolgte nur unter extremen Bedingungen (Rückfluß mit Bariumhydroxyd in Äthylenglykol). Im Gegensatz dazu wird das analoge Addukt IV sehr rasch zur Camphen-ω-carbonsäure (V) verseift[4].

NAFFA und OURISSON[5] deuteten die Ergebnisse im Sinne der inzwischen aufgeklärten Struktur I des Longifolens[6a,b] und postulierten für das Addukt die Struktur A

*) D. HELMLINGER, Dissertation Univ. Strasbourg 1964.

1) X. Mitteilung: S. MUNAVALLI und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France **1964**, 2825. Ein Teil der hier beschriebenen Ergebnisse ist schon auf dem II. Internationalen Symposium über Naturstoffe, Kyoto, April 1964, und auf der „Gordon Conference on Steroids and Natural Products", New Hampton, Juli 1964, vorgetragen worden; näheres hierzu vgl. G. OURISSON, Proc. chem. Soc. [London] **1964**, 274.

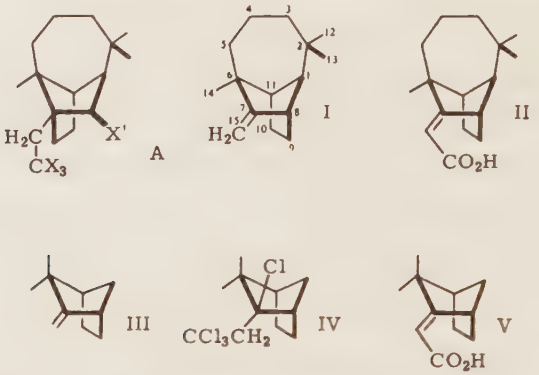
2) P. NAFFA, Dissertation Univ. Paris 1951.

3) Inzwischen wurde diese Säure auf anderem Wege durch SUKH DEV und Mitarbeiter sowie von BEYLER hergestellt und durch direkten Vergleich identifiziert; U. R. NAYAK, T. S. SANTHANAKRISHNAN und SUKH DEV, Tetrahedron [London] **19**, 2281 (1963); R. B. BEYLER und G. OURISSON, unveröffentlicht.

4) G. DUPONT, R. DULOU und G. CLÉMENT, Bull. Soc. chim. France [5] **17**, 1056 (1950).

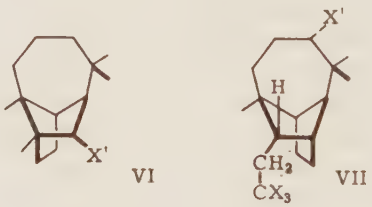
5) P. NAFFA und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France [5] **21**, 1410 (1954).

6) 6a) P. NAFFA und G. OURISSON, Chem. and Ind. **1953**, 917. — 6b) R. H. MOFFETT und D. ROGERS, ebenda **1953**, 916.



(X = X' = Cl). Hiernach sollte eine *radikalische* WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung, analog der ionischen Umlagerung des Longifolens zum Longibornylbromid[5] (VI, X' = Br), die Reaktionsträgheit des Adduktes vom Schmp. 83° erklären.

Die postulierte Struktur A hat sich als falsch erwiesen. Wir fanden, daß das Addukt vom Schmp. 83° in einer interessanten Reaktion, einer homolytischen transannularen Wasserstoffverschiebung, entstanden ist und die Struktur VII (X = X' = Cl) besitzt.



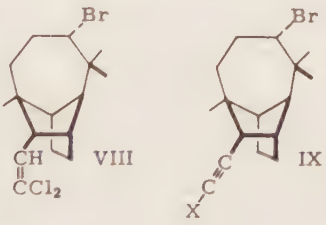
DIE ADDITION VON TETRAHALOGENMETHANEN AN LONGIFOLEN

Longifolen reagiert mit Tetrachlorkohlenstoff nur in Gegenwart von Acetylperoxyd als Initiator. Wie erwartet, reagiert Tetrabrommethan auch mit weniger wirksamen Startern, z. B. Benzoylperoxyd; Induzierung durch Licht ist ebenfalls möglich. Tetrabrommethan sublimiert sehr stark, so daß wir überwiegend das mittels Induzierung durch Licht hergestellte Addukt des Bromtrichlormethans untersucht haben.

Aus Longifolen und den drei Tetrahalogenmethanen erhielt man nach Reinigung durch Chromatographie kristalline Addukte. Die Ähnlichkeiten ihrer physikalischen Eigenschaften, vor allem aber ihrer NMR-Spektren (Tabelle 1), beweist ihre gleichartige Struktur. Die Ergebnisse der Untersuchung des Bromtrichlormethan-Adduktes lassen sich daher ohne weiteres auf die beiden anderen Addukte übertragen.

Die Struktur des Adduktes aus Longifolen und Bromtrichlormethan

Durch Behandlung des 3α-Brom-15-trichlormethyl-7βH-longifolans[7] (VII, X = Cl, X′ = Br) mit Kalium-tert.-pentylat in Toluol wurde über die Dichlorvinylverbindung VIII das 15-Chlormethin-3α-brom-7βH-longifolan (IX, X = Cl) hergestellt.



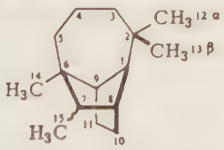
Dabei wurde eine geringe Menge 15-Methin-3α-brom-7βH-longifolan (IX, X = H) isoliert. Dessen Entstehung ist wahrscheinlich durch eine nucleophile Substitution am Chloratom zu erklären unter Bildung von tert.-Pentylhypochlorit, wie dies von Arens[8] in analogen Fällen postuliert wurde.

Während die Trichlormethylgruppe angegriffen wird, bleibt der Bromsubstituent erhalten, was den strengen E_2-Reaktionsbedingungen zuzuschreiben ist. Wir wählten diese Bedingungen, weil eine E_2-Eliminierung des 3α-Bromatoms von VII (X = Cl, X′ = Br) nur durch den Angriff einer Base auf das 4β-H-Atom möglich wäre; dieses Wasserstoffatom liegt jedoch in der Konkavität[9] des Moleküls, so daß aus sterischen Gründen ein Angriff ausgeschlossen ist.

Die Chloracetylenverbindung IX (X = Cl) wurde mit Kaliumpermanganat in wäßrigem Aceton zur 3α-Brom-7βH-longifol-15-säure (X, R = H) oxydiert. Die Reduktion dieser Säure mit Lithiumalanat ergab das 3α-Brom-7βH-longifolan-15-ol

---

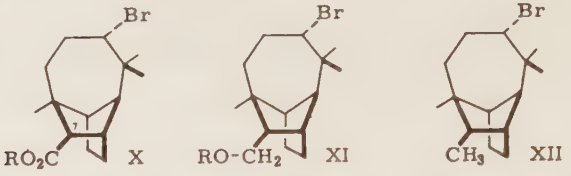
[7] Die bisher für Longifolenderivate benutzte Trivialnomenklatur wird hier durch eine systematischere Namensgebung ersetzt. Grundgerüst ist das Longifolan. Die Konfiguration an C-7 (der einzigen Stellung, deren Konfiguration nicht durch das Ringgerüst vorbestimmt ist) wird stets durch 7αH bzw. 7βH ausgedrückt. Die konfigurativen Symbole α und β besitzen die übliche Bedeutung. Zum Beispiel werden die zwei epimeren Dihydrolongifolene als 7αH-Longifolan und 7βH-Longifolan bezeichnet:



[8] J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **82**, 183 (1963).

[9] Die Konvexität und die Konkavität der verschiedenen Teile des Longifolangerüsts lassen sich leicht aus dem Modell erkennen. Siehe R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, Tetrahedron [London] **2**, 1 (1958), und zwar S. 5.

(XI, R = H), dessen Tosylat (XI, R = Tosyl) durch Lithiumalanat zum 3α-Brom-7βH-longifolen (XII) reduziert wurde.



Auf Grund der falschen Struktur A, hätte dieses Produkt mit dem Longibornylbromid VI (X′ = Br) identisch sein müssen; Schmelzpunkt und spezifische Drehung waren jedoch verschieden. Aus dem NMR-Spektrum läßt sich dieser Unterschied genauer ersehen. Das Spektrum zeigt ein Dublett ($\delta = 0.815$ ppm; $J = 6$ Hz; 3 H), das eindeutig von einer *sekundären* Methylgruppe stammt. Die Teilstruktur $CH_3-CH<$ führt zur Teilstruktur B für das Addukt:

$$\underset{15'}{Cl_3C}-\underset{15}{CH_2}-\underset{7}{CH}< \qquad B$$

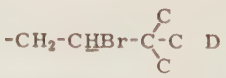
Im Kernresonanzspektrum der Verbindungen VII, VIII, IX (X = H) und XI lassen sich aufgespaltene Peaks beobachten, die von Protonen an C-15 oder C-15′, durch Kopplung mit dem 7β-Proton, herrühren (Tabelle 1).

Im Kernresonanzspektrum der Verbindungen IX und X gab das 7β-Proton, durch die benachbarten funktionellen Gruppen stark abgeschirmt, ein Dublett (1 H) bei der erwarteten Frequenz (siehe Tab. 1). Die Kopplungskonstante zwischen dem 7-Proton und dem benachbarten 8-Proton beträgt 4 ± 1 Hz in diesen sowie in einigen anderen Verbindungen, die wir später beschreiben werden. Mit Hilfe dieser Kopplungskonstanten wird die bisher nicht bewiesene Konfiguration „7βH" hergeleitet.

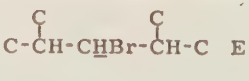
Das voranstehende Ergebnis führt zur Teilstruktur C:

$$\underset{15'}{Cl_3C}-\underset{15}{CH_2}-\underset{7}{CH}-\underset{8}{CH}- \qquad C$$

Die Untersuchung der Umgebung des Bromatoms ergab, daß dieses an ein sekundäres Kohlenstoffatom gebunden ist. Das erwartete Signal der Gruppe $-C\underline{H}Br-$ liegt bei 4.5 ppm und ist in allen beschriebenen Verbindungen erkennbar. Dieses Signal ist ein Dublett von Dubletts (1 H; $J_1 = 3.5-4$ Hz; $J_2 = 9-10$ Hz), was am einfachsten durch die Teilstrukturen D oder E erklärt werden kann.



D



E

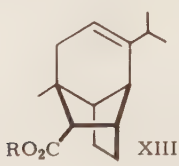
Die Solvolyse des Esters X (R = CH_3) in Diäthylenglykol liefert den Beweis für die Teilstruktur D. Hierbei geht das Neopentylderivat durch Retropinakolinumlage-

Tabelle 1. Kernresonanzspektren der beschriebenen Verbindungen (δ-Werte in ppm, J in Hz)
(ringverengerte Verbindungen siehe Beschreibung der Versuche)

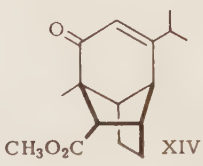
	Verbindung	H an C-3 δ	H an C-3 J_1	H an C-3 J_2	H an C-7 δ	CH_3-12 + CH_3-13 (δ-Werte)	CH_3-14*)	andere Gruppen	Lösungsmittel
I					2.6	0.90 + 0.95 + 0.98		$>C=C\underline{H}_2$ 4.45 + 4.60	CCl_4
VII	(X = X′ = Cl)	4.35	10	3		1.17	0.86	$>C(H)-C\underline{H}_2-CCl_3$: 2.6–2.7	CCl_4
VII	(X = Cl, X′ = Br)	4.60	9	4		1.20 + 1.23	0.85	$>C(H)-C\underline{H}_2-CCl_3$: 2.6–2.7	CCl_4
VII	(X = X′ = Br)	4.70	9	4		1.22 + 1.26	0.87	$>C(H)-CH_2-CBr_3$: 3.05–3.15	CCl_4
VIII		4.58	9	4	2.7	1.20 + 1.26	0.85	$>C(H)-C\underline{H}=CCl_2$: 5.90; J = 9 (Dublett)	CCl_4
IX	(X = Cl)	4.45	8.3	4.3	2.7	1.18 + 1.20	0.98		CCl_4
IX	(X = H)	4.50	9.4	4.3	2.74	1.24 (2 Me)	1.00	$>C(H)-C\equiv C-\underline{H}$ 1.97; J = 2 (Dublett)	CCl_4
X	(R = H)	4.65	9	4	2.7	1.18 + 1.25	1.03		CCl_4
X	(R = CH_3)	4.55	9	4.2	2.63	1.18 + 1.25	0.92	$-CO_2C\underline{H}_3$ 3.58	CCl_4
X	(R = CH_3 H anstatt Br)				2.70	0.97 + 1.10	0.90	$-CO_2C\underline{H}_3$ 3.57 [Isolongifolsäure-methylester]	CCl_4
XI	(R = H)	4.80	10	4	—	1.21 + 1.24	0.68	$H-C(-C\underline{H}_2OH)$ 3.67; J = 7.5 (Dublett)	$CDCl_3$
XI	(R = Tosyl)	4.35	10	3.5	—	1.08 + 1.18	0.78	$H-C(-C\underline{H}_2-OTs)$ 4.10; J = 8 (Dublett)	$CDCl_3$
XII		4.62	10	3.6		1.18 + 1.22	0.77	$H-C(-C\underline{H}_3)$ 0.81; J = 6 (Dublett)	CCl_4

*) Numerierung siehe Lit.[7].

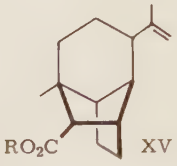
rung in XIII (R = CH_3) über. Die Struktur von XIII leitet sich aus dem Kernresonanzspektrum ab: ein Dublett (2mal 3 H, $\delta = 1.01$ ppm, $J = 7$ Hz) rührt von der Isopropylgruppe her, ein Triplett (1 H, $\delta = 5.20$ ppm, $J = 3$ Hz, Intensität 1 : 2 : 1) rührt von dem Vinylproton an C-4 her, das mit einer benachbarten Methylengruppe symmetrisch gekoppelt ist.



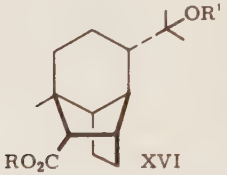
XIII



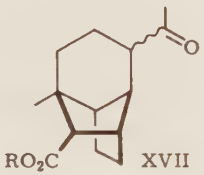
XIV



XV



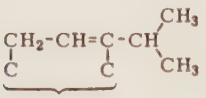
XVI



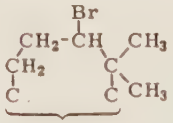
XVII

Die Anwesenheit einer Methylengruppe in α-Stellung zur Doppelbindung im Ester XIII (R = CH_3) wurde durch Chromsäureoxydation bestätigt, durch die man das α.β-ungesättigte Keton XIV erhält, dessen UV-, IR- und NMR-Spektren sehr gut mit der angegebenen Struktur übereinstimmen.

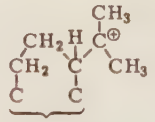
Damit läßt sich die Teilstruktur F für den dehydrobromierten Ester XIII (R = CH_3) angeben; gleichzeitig kann man die Teilstruktur D des untersuchten Adduktes auf G ausdehnen, vorausgesetzt, daß die Verbindung XIII durch 1.2-Wasserstoffverschiebungen aus dem Carbonium-Ion H entsteht, eine Annahme, die in analogen Fällen von Solvolysen unter sauren Bedingungen als richtig erwiesen nachgewiesen wurde[10]. Tatsächlich entstehen beim Behandeln des Bromesters X (R = CH_3) mit



F



G



H

Silberacetat in kalter Essigsäure, neben dem Ester XIII (R = CH_3), ein isomerer Ester XV (R = CH_3) mit einer Isopropenylgruppe und das tertiäre Acetat XVI (R = CH_3, R′ = CH_3CO). Die Struktur der Verbindungen XV und XVI wurde aus ihren Kernresonanzspektren hergeleitet (siehe S. 31). Ferner wurde der ungesättigte Ester XV

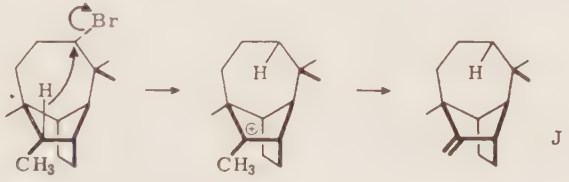
[10] Siehe z. B. J. F. BIELLMANN und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France **1962**, 331.

durch Ozon abgebaut und das entstandene Methylketon XVII durch sein 2.4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.

Diese Ergebnisse bestätigen eindeutig die Teilstruktur G *).

Unter Berücksichtigung der Teilstrukturen C und G und der Struktur des Ausgangsproduktes I ergibt sich für das Addukt die Struktur VII. Diese Struktur wurde durch eine ungewöhnliche Reaktion gestützt. Durch milde Solvolyse des Isomeren XII des Longibornylbromids, oder einfacher durch langsame Chromatographie über Kieselsäure, entsteht *quantitativ reines Longifolen*.

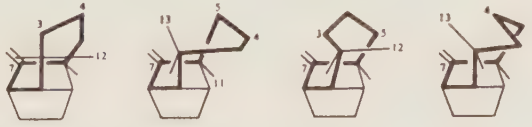
Man kann diese merkwürdige Reaktion auf Grund der beiden schon beschriebenen Teilstrukturen nur durch das nachstehende Reaktionsschema J erklären, das als einziges mit den angegebenen Strukturen vereinbar ist.



J

Diskussion

Im tricyclischen System des Longifolens liegen einerseits der starre Bicyclo[2.2.1]-heptanring und andererseits die biegsame „Brücke" (C-2, 3, 4 und 5) vor. Diese kann in verschiedenen Konstellationen vorliegen. Wir haben früher ein analoges Problem im Falle der umgelagerten Longibornylderivate studiert. Für jede spannungslose Konstellation, die man mit einem Molekülmodell darstellen kann, haben wir die Abstände zwischen den nächstliegenden, nicht aneinander gebundenen Atomen gemessen. Wir fanden nur eine Konstellation der Brücke, in der die Abstände zwischen den Wasserstoffatomen wesentlich verkleinert waren. Diese Konstellation war dieselbe, die von Moffett und Rogers[6b] in der röntgenographisch ermittelten Struktur des Longibornylbromids gefunden worden war.



K_1 K_2 K_3 K_4

*) Im Kernresonanzspektrum des Adduktes IV liegen die Signale von zwei der drei Methylgruppen bei 1.2 ppm anstatt bei 1 ppm im Isolongifolsäure-methylester (III, R = CH_3, H anstatt Br). Dies beruht sicher auf der Abschirmung der zwei Methylgruppen der Brücke durch das benachbarte Bromatom.

Diese Analyse wurde am Modell des gesättigten 7βH-Longifolans wiederholt. Die geometrischen Schlußfolgerungen sind natürlich auch auf Longifolen anwendbar. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Messungen zusammengefaßt.

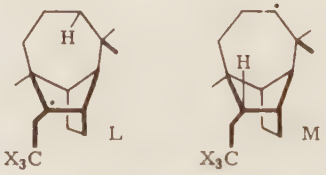
Tabelle 2. Abstände (in Å) zwischen nächstliegenden, nichtgebundenen Wasserstoffatomen für die vier möglichen Konstellationen $K_1 - K_4$ eines Dreidingmodells des 7βH-Longifolans

K_1		K_2		K_3		K_4	
H_4-H_{12}	1.35	H_5-H_{12}	0.58	H_5-H_{12}	0.58	H_7-H_{13}	1.08
H_3-H_7	1.15	H_7-H_{13}	0.58	H_3-H_7	0.58	H_4-H_{13}	1.15

Man sieht deutlich, daß auch hier eine einzige Konstellation (K_1) bei weitem bevorzugt wird. Diese ist mit der in Longibornylderivaten vorhandenen Konstellation identisch.

In der Konstellation K_1 befindet sich das 3β-Wasserstoffatom in starrer Lage ungefähr 2 Å vom C-7 entfernt. Wir können jetzt die Addition der Tetrahalomethane an Longifolen wie folgt beschreiben[11]:

1) Das Radikal L entsteht durch Angriff von $\cdot CX_3$. — 2) Das Wasserstoffatom 3β wird intramolekular auf C-7 übertragen (L → M). — 3) Das neue Radikal M greift eine zweites Molekül CX_4 an. Hierbei entstehen VII und das Kettenglied $\cdot CX_3$.



Die Stufe 2) stellt eine *1 : 5-homolytische transannulare Wasserstoffverschiebung* dar, die innerhalb eines starren Cyclooctanrings erfolgt. Die Reaktion ist dadurch begünstigt, daß das zu verschiebende Wasserstoffatom seine Stellung kaum zu ändern braucht, um die neue Bindung auszubilden. Solche homolytischen transannularen Wasserstoffverschiebungen sind bis jetzt anscheinend nicht beobachtet worden. Die Reaktion L → M entspricht einer allgemeinen intermolekularen Reaktion von Radikalen: der Wasserstoffübertragung durch Angriff des Lösungsmittels[12].

Das Reaktionsschema J stellt das ionische Gegenstück der Reaktion L → M dar, es entspricht den bekannten Reaktionen, die insbesondere von PRELOG[13] und COPE[14] eingehend untersucht worden sind.

---

[11] M. S. KHARASCH, E. V. JENSEN und W. H. URRY, Science [New York] **102**, 128 (1945); E. C. KOOYMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **69**, 492 (1950).

[12] Siehe z. B. CH. WALLING, *Free Radicals in Solution*, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1957, S. 32.

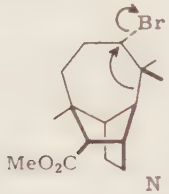
[13] V. PRELOG und K. SCHENKER, Helv. chim. Acta **35**, 2044 (1952).

[14] A. C. COPE, S. W. FENTON und C. F. SPENCER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5884 (1952).

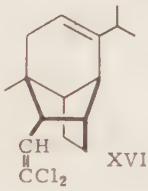
Konkurrenz zwischen Wasserstoffverschiebung und Retropinakolinumlagerung

Je nach der Struktur des Substituenten an C-7 läuft bei der Solvolyse die Reaktion nach a) oder b) ab.

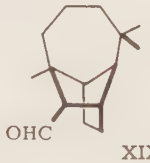
a) Solvolyse des 3-Bromatoms mit Ringverengerung durch Retropinakolinumlagerung,



N



XVIII



XIX

b) Solvolyse des 3-Bromatoms mit transannularer Wasserstoffverschiebung.

Nach a) (siehe Formel N) verläuft die oben beschriebene Solvolyse des 3α-Brom-7βH-longifolsäuremethylesters (X, R = CH_3) und diejenige des Adduktes VII: die Solvolyse von VII in Diäthylenglykol liefert eine Verbindung, deren Zusammensetzung und spektroskopische Eigenschaften mit der Formel XVIII vereinbar sind (siehe S. 33).

Nach b) verläuft die Reaktion des 3α-Brom-7βH-longifolans (XII) zum Longifolen (siehe Formeln J) und diejenige des 3α-Chlor-15-trichlormethyl-7βH-longifolans (VII, X = X′ = Cl) zur Longifolen-ω-carbonsäure (II). Ferner erleidet auch das 3α-Brom-7βH-longifolan-15-ol (XI, R = H) dieselbe transannulare Reaktion. Durch Einwirkung von Aluminiumoxyd wird hierbei 7βH-Longifolan-15-aldehyd (XIX) erhalten (siehe S. 31).

Diese verschiedenen Ergebnisse bei der Solvolyse lassen sich durch Konkurrenz beider Reaktionen erklären. Die transannulare Wasserstoffverschiebung (Weg b) kann nur dann eintreten, wenn das entstandene Carbonium-Ion an C-7 hinreichend stabil ist. Wird es induktiv, z. B. durch eine Methoxycarbonylgruppe wie in X, destabilisiert, so verläuft die Reaktion nach Weg a) unter Ringverengerung. Da wir bisher nur die Hauptprodukte isoliert haben, ist das Eintreten der jeweils entsprechenden Konkurrenzreaktion nicht ganz auszuschließen.

Stereochemie

Konfiguration an C-7: Laszlo und Schleyer[15] haben am Bicyclo[2.2.1]heptangerüst folgende Kopplungskonstanten zwischen C-1 und C-2 gefunden: $J_{1,2\text{-}Exo}$ = 3—4 Hz; $J_{1,2\text{-}Endo}$ = 0—2 Hz. Im Kernresonanzspektrum der beschriebenen Verbindungen findet man das Signal des Protons an C-7 stets als ein Dublett mit J ~ 4 =

15) P. Laszlo und P. von Schleyer, J. Amer. chem. Soc. 86, 1171 (1964).

1 Hz*). Daraus schließen wir auf die *exo*- (d. h. β-) Konfiguration des Protons an C-7. Außerdem folgt diese Konfiguration aus dem Mechanismus der Wasserstoffübertragung von C-3 auf C-7.

Konfiguration an C-3: Es war nicht möglich, die Konfiguration an C-3 aus den Kernresonanzspektren abzuleiten. Das Signal des Protons an C-3 ergab, wie schon erwähnt, in allen Fällen ein Dublett von Dubletts ($J_1 = 9.5 \pm 0.5$ Hz; $J_2 = 3.5 \pm 0.5$ Hz), was dem Teil X eines ABX-Systems entspricht.

Im Modell des cyclischen Systems in der oben definierten Konformation liegen die folgenden Winkel vor: $H_{3\beta}H_{4\beta} = 100°$; $H_{3\beta}H_{4\alpha} = 135°$ und $H_{3\alpha}H_{4\beta} = 25°$; $H_{3\alpha}H_{4\alpha} = 100°$.

Aus der KARPLUS-Gleichung[16], die allerdings theoretisch nicht sicher begründet ist[17], leiteten wir die folgenden Kopplungskonstanten ab: Für 3βH: $J_{3\beta,4\beta} \simeq 0.5$ Hz und $J_{3\beta,4\alpha} \simeq 8$ Hz. Für 3αH: $J_{3\alpha,4\beta} \simeq 8$ Hz und $J_{3\alpha,4\alpha} \simeq 0.5$ Hz.

Der Unterschied zwischen den gemessenen und beobachteten Konstanten beruht entweder auf der Ungenauigkeit der KARPLUS-Gleichung oder auf der Ungenauigkeit der angewandten Konformationsanalyse.

Wir schließen aus folgenden Gründen auf die 3βH-Konfiguration:

a) Der postulierte Mechanismus der Bildung der C-3—Br-Bindung durch Angriff eines Lösungsmittelradikals ist sicher nicht stereoelektronisch, sondern sterisch beeinflußt; die konvexe (α-) Seite der Brücke bietet den einzig möglichen Angriffsweg.

b) In der 3βH-Konformation liegen die Bindungen C-1—C-2 und C-3—Br-3α *anti*-parallel gerichtet. Hierdurch wird die geometrische Bedingung für eine *Ringverengerung* erfüllt. Die entgegengesetzte Konfiguration wäre lediglich für eine *Methylwanderung* stereoelektronisch günstig.

c) Durch das Bromatom werden die Kernresonanzsignale der Methylgruppen an C-2 wesentlich verschoben. Die Abschirmung der beiden Methylgruppen ist fast die gleiche, wie man es für eine symmetrische Lage der C—Br-Bindung erwarten muß. In der postulierten Konfiguration und Konformation steht diese tatsächlich *syn*-schief zu den beiden C—CH_3-Bindungen.

*) Tatsächlich wird das Dublett des 7-Protons durch weitere Kopplungen verbreitert. Dies beruht insbesondere auf der „long-range"-Kopplung mit dem *exo*-Proton an C-9.

16) M. KARPLUS, J. chem. Physics **30**, 11 (1959).

17) M. KARPLUS, J. Amer chem. Soc. **85**, 2870 (1963).

PARTIE EXPERIMENTALE

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Reichert-Kofler-Heizmikroskop. — *$[\alpha]_D$-Werte:* Jouan automatisches Polarimeter, Messungen bei 20° in Chloroform. — *IR-Spektren:* Beckman IR-5A-Spektrophotometer. — *NMR-Spektren:* Varian A-60 Gerät, Messungen in Deuterochloroform mit Trimethylsilan als internem Standard. — Die Reinheit der verschiedenen Produkte wurde durch *Dünnschichtchromatographie* (Kieselgel G) geprüft. — Die *Mikroanalysen* wurden von der „Division de Strasbourg du Service Central de Microanalyse du CNRS" durchgeführt. Ölige Verbindungen wurden vor der Analyse chromatographiert und im Kugelrohr bei 0.01 Torr destilliert.

Die NMR-Spektren der Verbindungen mit Longifolangerüst sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Wir beschränken uns hier auf die NMR-Spektren der ringverengerten Verbindungen.

3α-Brom-15-trichlormethyl-7βH-longifolan (VII, X = Cl, X′= Br). — 30 g *Longifolen* in 131 g *Bromtrichlormethan* werden unter N_2 mit einer 200 W-Glühlampe 6 Stdn. lang belichtet und unter Rückfluß gekocht. Danach wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (45.1 g) wird in Petroläther gelöst und mit Trockeneis/Aceton auf −70° gekühlt. Der kristalline Niederschlag wird rasch abgenutscht und getrocknet (18 g). Schmp. 107−108° (aus Methanol*)); $[\alpha]_D = -47°$ ($c = 1.3$).

$C_{16}H_{24}BrCl_3$ (402.6) Ber. C 47.73 H 6.00 Br 19.85 Cl 26.41
Gef. 47.38 5.95 19.39 27.28

3α-Brom-15-tribrommethyl-7βH-longifolan (VII, X = X′ = Br). — 2 g *Longifolen* und 10 g *Tetrabrommethan* +3 ccm Tetrachlorkohlenstoff werden, wie oben beschrieben, 18 Stdn. belichtet. Man dampft i. Vak. ein und sublimiert das CBr_4 ab. Das Produkt wird über 100 g Kieselsäure chromatographiert. Mit Petroläther werden 500 mg VII (X = X′ = Br) eluiert. Schmp. 123−124° (aus Methanol); $[\alpha]_D = -37°$ ($c = 1$).

$C_{16}H_{24}Br_4$ (536.0) Ber. C 35.84 H 4.50 Gef. C 35.90 H 4.45

Behandlung des 3α-Brom-15-trichlormethyl-7βH-longifolans mit Kalium-tert.-pentylat: Durch 2stdg. Kochen von 7 g *tert.-Amylalkohol* und 4 g *Kalium* +40 ccm Toluol unter N_2 stellt man das K-Alkoholat her. 30 ccm dieser Lösung werden mit 10 g *VII* (X = Cl, X′ = Br) 5 Stdn. unter N_2 gekocht. Nach dem Aufarbeiten wird das Produkt (8.35 g) über 240 g Kieselsäure chromatographiert. Nacheinander werden mit Petroläther ein Gemisch des Ausgangsmaterials mit der Chloracetylenverbindung IX (X = Cl) (5.86 g) und die Acetylenverbindung IX (X = H) eluiert. Umkristallisation aus Methanol liefert die reinen Substanzen:

3α-Brom-15-chlormethin-7βH-longifolan (IX, X = Cl). — Schmp. 89−90°; $[\alpha]_D = +20°$ ($c = 0.5$).

$C_{16}H_{22}BrCl$ (329.7) Ber. C 58.41 H 6.74 Br 24.29 Cl 10.78
Gef. 56.70 6.94 25.34 10.53

3α-Brom-15-methin-7βH-longifolan (IX, X = H). — Schmp. 74−75°; $[\alpha]_D = -14°$ ($c = 1$).

$C_{16}H_{23}Br$ (295.3) Ber. C 65.14 H 7.86 Gef. C 64.87 H 7.75

3α-Brom-7βH-longifolsäure (X, R = H). — Ein Gemisch (5.2 g) von *IX* (X = Cl) und *IX* (X = H) wird in 90-proz. Aceton (900 ccm) gelöst und mit $KMnO_4$ (6 g) 16 Stdn. bei Raum-

*) An einigen Proben wurde Schmp. 77−78° beobachtet.

temperatur verrührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei < 40° verdampft. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt an 50 g Kieselsäure chromatographiert. Mit Petroläther wird unverändertes IX (X = Cl) (970 mg) und anschließend mit Äther die 3α-Brom-7βH-longifolsäure (X, R = H) (3.3 g) eluiert. Ausbeute 75%, bez. auf eingesetztes IX; 85% unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials. Schmp. 187–188° (aus Petroläther); $[\alpha]_D = -37°$ ($c = 0.5$).

$C_{15}H_{23}O_2$ (315.3) Ber. C 57.19 H 7.38 O 25.37 Gef. C 57.50 H 7.34 O 24.89

Der Methylester X (R = CH_3) wird mit Diazomethan hergestellt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 64–65°; $[\alpha]_D = -25°$ ($c = 1.8$).

3α-Brom-7βH-longifolan-15-ol (XI, R = H). – 1.74 g *X* (R = H) in absol. Äther werden tropfenweise zu einer Lösung von *Lithiumalanat* (440 mg) in absol. Äther (25 ccm) zugefügt. Nach 5stdg. Kochen wird aufgearbeitet und das isolierte 3α-Brom-7βH-longifolan-15-ol (XI, R = H) (1.60 g) aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 106–107°; $[\alpha]_D = -80°$ ($c = 1.5$).

$C_{15}H_{25}BrO$ (301.3) Ber. C 59.85 H 8.37 Br 26.55 O 5.32
Gef. 60.22 7.94 26.38 5.61

Tosylat XI (R = Tosyl): Es wird aus 1.30 g des reinen Alkohols XI (R = H) mit *p*-Toluolsulfochlorid (1.20 g) in 15 ccm Pyridin hergestellt. Nach 40stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.60 g) wird rasch über 50 g Kieselsäure chromatographiert. Mit 15% Äther in Petroläther werden 1.17 g des 3α-Brom-7βH-longifolan-15-ol-tosylats (XI, R = Tosyl) eluiert. Schmp. 109–110°; $[\alpha]_D = -44°$ ($c = 1.2$).

3α-Brom-7βH-longifolan (XII). – Das *Tosylat* (XI, R = Tosyl) (600 mg) in 30 ccm absol. Äther wird mit 60 mg *Lithiumalanat* behandelt. Nach 40stdg. Kochen isoliert man 360 mg Rohprodukt. Durch schnelles Eluieren mit Petroläther über 5 g Kieselsäure erhält man 195 mg (54%, bez. auf das verbrauchte Tosylat) 3α-Brom-7βH-longifolan (XII). Schmp. 84–85° (aus Methanol); $[\alpha]_D = -77°$ ($c = 1.9$).

$C_{15}H_{25}Br$ (285.3) Ber. C 63.21 H 8.84 Br 28.04 Gef. C 63.45 H 8.52 Br 27.54

Longifolen (I) *aus Bromlongifolan* (XII): a) *Durch Solvolyse:* 100 mg *Bromderivat XII* in 4 ccm Äthanol + 1 ccm Wasser werden mit 150 mg Calciumcarbonat unter Rückfluß 12 Stdn. gekocht. Nach der Aufarbeitung erhält man 56 mg (78%) eines flüssigen Rohprodukts, das sich als Longifolen (I) erwies (IR-Spektrum, Dünnschichtchromatographie über Kieselsäure/$AgNO_3$).

b) *Durch Chromatographie:* Das *Bromderivat XII* (260 mg) wurde langsam über 30 g Kieselsäure chromatographiert. In den ersten Fraktionen wurde reines Longifolen (28 mg) eluiert, dann ein Gemisch des Kohlenwasserstoffs mit dem Ausgangsmaterial. Das Longifolen (I) wurde durch Drehwert, IR- und NMR-Spektrum identifiziert. Ferner wurde es in das kristalline Longibornylbromid (VI, X' = Br) umgewandelt, welches durch die üblichen Kriterien identifiziert wurde.

7βH-Longifol-15-aldehyd („Isolongifolaldehyd") (XIX). – a) *Aus 7βH-Longifol-15-ol („Isolongifolol")* (XIX, CH_2OH anstatt CHO[2,6]): 300 mg *7βH-Longifol-15-ol* – aus 7βH-Longifol-15-säure-methylester („Isolongifolsäure-methylester") hergestellt – wurden in

10 ccm Äther mit 0.5 ccm *Jones-CrO_3*-Lösung unter kräftigem Rühren behandelt. Dünnschichtchromatographisch ließ sich feststellen, daß die Oxydation sofort eintritt.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Das Rohprodukt der obenstehenden Oxydation wird ohne Trennung in das Hydrazon umgewandelt. Dieses reinigt man durch präparative Dünnschichtchromatographie und anschließendes Umkristallisieren aus Äther/Petroläther. Schmp. 163–164°.

$C_{21}H_{28}N_4O_4$ (400.5) Ber. C 62.98 H 7.05 N 13.99 Gef. C 62.97 H 7.16 N 14.21

b) *Aus 3α-Brom-7βH-longifolan-15-ol* (XI, R = H): 960 mg *Bromlongifol* (XI, R = H) werden in Benzol in einer Säule mit neutralem *Aluminiumoxyd* (30 g) (Akt. Stufe I, Woelm) über Nacht stehengelassen. Mit Äther/Petroläther (1 : 1) wird das Produkt (580 mg) eluiert und sofort mit 200 mg *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* in Äthanol (10 ccm + einige Tropfen konz. HCl) versetzt. Es fallen 550 mg kristallines Produkt aus, das durch Filtrieren über Kieselsäure gereinigt wird. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther: Schmp. 163–164° (Mischprobe). Die IR-Spektren von a) und b) sind identisch.

In einem anderen Versuch wurde das Roheluat der Chromatographie durch Stehenlassen zur „Isolongifolsäure" oxydiert. Diese konnte durch direkten Vergleich (Schmelzpunkt, IR-Spektrum) identifiziert werden.

Solvolyse des Methylesters X (R = CH_3) in Gegenwart von Silberacetat. — Der *Methylester X* (R = CH_3) (4.33 g) wurde mit *Silberacetat* (2.4 g) in Essigsäure (10 ccm) über Nacht bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt. Man erhielt 4 g halogenfreies Produkt, das über 60 g Kieselsäure chromatographiert wurde. Mit 1% Äther in Petroläther wurde ein Gemisch (2 g) von ungesättigten Estern, mit 10% Äther in Petroläther ein Gemisch (1.7 g) von Acetoxyestern extrahiert.

a) *Die ungesättigten Ester XIII und XV (R = CH_3):* Das voranstehend beschriebene *Gemisch* (2 g) wurde sorgfältig über 120 g Kieselsäure/$AgNO_3$ (Kieselsäure mit 10% $AgNO_3$ in Wasser aufgeschlämmt und i. Vak. bei 70–80° getrocknet) chromatographiert. Mit 2% Äther in Petroläther wird die Isopropylverbindung XIII (R = CH_3) (1 g) eluiert; mit 15% Äther die Isopropenylverbindung XV (R = CH_3) (400 mg). Die Eluate wurden eingeengt, die öligen Substanzen durch Dünnschichtchromatographie an Kieselsäure/$AgNO_3$ identifiziert und zur Analyse i. Hochvak. getrocknet.

Isopropylverbindung XIII (R = CH_3). — *NMR-Spektrum:* Aufgespaltene Peaks: 9 H, davon Dublett (6 H, δ = 1.01, J = 7 Hz, $(CH_3)_2CH$); Singulett (3 H, δ = 1.07, CH_2 an C-6); Singulett (3 H, δ = 3.53, CO_2CH_3); „Triplett" (1 H, δ = 5.02, J = 2–3 Hz, $-CH_2-\underset{4}{CH}=\underset{3}{C}<$).

Isopropenylverbindung XV (R = CH_3). — $[\alpha]_D = +88°$ ($c = 0.3$). — *IR-Spektrum:* 1640 cm^{-1} (C = CH_2). — *NMR-Spektrum:* Aufgespaltenes Singulett (3 H, δ = 1.03, CH_3 an C-6); nicht aufgelöstes enges Multiplett (3 H, δ = 1.70, J ~ 1 Hz, $H_2C=\overset{|}{C}-C\underline{H}_3$). Singulett (3 H, δ = 3.53, CO_2CH_3). Aufgespaltenes, nicht aufgelöstes Multiplett (2 H, δ = 4.66, $C\underline{H}_2=\overset{|}{C}-CH_3$).

$C_{16}H_{24}O_2$ (248.4) Ber. C 77.37 H 9.74 Gef. C 77:56 H 9.69

b) *Die Acetoxyester und deren Hydroxysäuren a—c (a = XVI):* Eine Auftrennung der nach der Solvolyse von X (R = CH_3) abgetrennten Acetoxyester war nicht möglich. Durch alkalische Hydrolyse des *Gemisches* (1.7 g) wurden 1.6 g *Hydroxysäure-Gemisch* isoliert, welches 3 Substanzen enthielt (Dünnschichtchromatographie). Zur Trennung wurde Kieselsäure (48 g) in Petroläther und Essigsäure (2.5 g) aufgeschlämmt. Mit 10% Äther in Benzol (1 *l*) wird die *Säure b* (226 mg) eluiert, mit 15% Äther (0.7 *l*) ein Gemisch der Säuren a und b (214 mg); mit 15—50% Äther (1.8 *l*) die *Säure a* (633 mg); mit 70—100% Äther die *Säure c* (148 mg).

Säure a (XVI, R = R′ = H). — Schmp. 134—135° (aus Äther/Petroläther); $[\alpha]_D = +44°$ ($c = 1$).

$C_{15}H_{24}O_3$ (252.3) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 70.77 H 9.35

Säure b. — Schmp. 136—137° (aus Äther/Petroläther); $[\alpha]_D = -19°$ ($c = 0.5$). — *NMR-Spektrum:* Singulett (3 H, $\delta = 1.03$, CH_3); Peak (6 H, $\delta = 1.27$, $2CH_3$); Dublett ($\delta = 2.90$, $J = 3$ Hz, $-CH=C$).

$C_{15}H_{24}O_3$ (252.3) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 72.01 H 9.49

Säure c. — Schmp. 177—179° (aus Äther/Petroläther); $[\alpha]_D = -12°$ ($c = 0.1$).

$C_{15}H_{24}O_3$ (252.3) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.21 H 9.32

Der Hydroxysäure a haben wir die Struktur XVI (R = R′ = H) zugeordnet. Die Isomeren b und c wurden noch nicht eingehender untersucht.

Solvolyse des Methylesters X (R = CH_3) in Diäthylenglykol: 100 mg *Methylester X* (R = H) in 4 ccm Diäthylenglykol wurden 2 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde das ölige Produkt durch Vergleich mit dem oben beschriebenen Ester XIII (R = CH_3) identifiziert (IR-Spektren und Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie).

Oxydation des ungesättigten Esters XIII (R = CH_3) zum ungesättigten Keton XIV: 320 mg *XIII* (R = CH_3) in Benzol (2 ccm) + Acetanhydrid (2 ccm) + Essigsäure (5 ccm) wurden mit *Natriumchromat* (600 mg) und *Natriumacetat* (400 mg) 40 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das isolierte Produkt wurde über Kieselsäure chromatographiert. Mit 10% Äther in Petroläther eluierte man 300 mg öliges α.β-ungesättigtes Keton XIV (R = CH_3). $[\alpha]_D = +103°$ ($c = 1$). — *Zirkulardichroismus:* $\Delta\varepsilon_{361} = -0.62$; $\Delta\varepsilon_{346} = -1.11$; $\Delta\varepsilon_{331} = -1.04$; $\Delta\varepsilon_{320} = -0.72$. — *UV-Spektrum* (in Äthanol): $\lambda_{max} = 243$ mμ; $\varepsilon = 8300$. — *IR-Spektrum* (in $CHCl_3$): 1730 und 1670 (C = O), 1630 cm^{-1} (C = C). — *NMR-Spektrum:* Singulett (3 H, $\delta = 1.08$, CH_3); Singulett (3 H, $\delta = 3.59$, $-CO_2C\underline{H}_3$); Singulett (1 H, $\delta = 5.65$, $-CO-C\underline{H}=C-$).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XIV: Orangefarbige Nadeln vom Schmp. 163—164° (aus Äther/Petroläther); $[\alpha]_D = -10°$ ($c = 0.4$).

$C_{22}H_{26}N_4O_6$ (442.5) Ber. C 59.72 H 5.92 Gef. C 59.61 H 5.96

UV-Spektrum (in $CHCl_3$): $\lambda_{max} = 232$ (17350); 262 (14530); 298 (6720); 385 (29000) mμ (ε). — *NMR-Spektrum:* 2 Dubletts (6 H, $\delta = 1.22$; $J = 7$ Hz, $(CH_3)_2CH$); Singulett (3 H, $\delta = 1.37$, CH_3 an C-6); Singulett (3 H, $\delta = 3.61$, CO_2CH_3); Singulett (1 H, $\delta = 6.20$, $-C\underline{H}=C-$).

Ozonspaltung der Isopropenylverbindung XV (R = CH_3): 100 mg *XV (R = CH_3)* und 90 mg *Tetracyanäthylen* in Essigester wurden bei −70° mit *ozoniertem Sauerstoff* behandelt. Nach 1 Stde. wurde aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde über 8 g Kieselgel chromatographiert. Mit dem Gemisch Benzol/Äther (4 : 1) wurden 70 mg des öligen *Ketons XVII* (R = CH_3) isoliert. Dieses liegt tatsächlich als Gemisch der beiden Epimeren (mit α- und β-Acetylgruppen) vor (siehe NMR-Spektrum). − $[\alpha]_D$ — −34° (*c* = 1). − *IR-Spektrum* (in $CHCl_3$): 1730 (C=O Ester) und 1710 cm^{-1} (CH_3CO). − *NMR-Spektrum:* 2 Singuletts (3H insgesamt, δ = 1.02 und 1.06, CH_3 an C-6) (in beiden Epimeren); 1 Singulett (3H, δ = 2.08, CH_3CO) (nicht aufgelöst); 2 Singuletts (3H insgesamt, δ = 3.53 und 3.54, CO_2CH_3) (in beiden Epimeren). Das Verhältnis der Epimeren beträgt ungefähr 1 : 1.

$C_{15}H_{22}O_3$ (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 71.96 H 8.89

2.4-Dinitro-phenylhydrazon des Ketons XVII (R = CH_3): Schmp. 155−156°; $[\alpha]_D$ = +66° (*c* = 0.5). − *UV-Spektrum* (in Äthanol): λ_{max} = 238 (15100); 250 (11300); 268 (11100); 278 (8600); 368 (23700) mμ (ε). − *NMR-Spektrum:* Singulett (3H, δ = 1.14, CH_3 an C-6); Singulett (3H, δ = 2.09, CH_3CO); Singulett (3H, δ = 3.65, CO_2CH_3).

Das Dinitrophenylhydrazon ist offenbar einheitlich. Es leitet sich ab entweder von dem stabileren (vermutlich dem äquatorialen, β-) Epimeren oder von dem, dessen Derivat das unlöslichere ist.

$C_{21}H_{26}N_4O_6$ (430.5) Ber. C 58.59 H 6.09 N 13.02 Gef. C 58.36 H 6.07 N 13.09

Solvolyse des Adduktes VII (X = Cl, X' = Br) in Diäthylenglykol: Eine Lösung des *Adduktes VII* (X = Cl, X' = Br) in Diäthylenglykol wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und mit Petroläther ausgezogen. Die Petrolätherlösung lieferte nach Filtration über Kieselgel und Abdampfen 300 mg Rohprodukt, das über 30 g Kieselgel/$AgNO_3$ (10%) chromatographiert wurde. Mit Petroläther wurde das ölige Produkt XVIII eluiert. − $[\alpha]_D$ — +16° (*c* = 0.6). − *NMR-Spektrum:* Singulett (3H, δ = 0.91, CH_3 an C-6); 2 Dubletts (6H, δ = 1.02, J = 7 Hz, Isopropylgruppe); Dublett (1H, δ = 5.85, J = 10 Hz, $-\underset{7}{CH}-\underset{15}{C\underline{H}}=C\langle^{Cl}_{Cl}$); A_2X-„Triplett" (1H, δ = 5.24, J ~ 3 Hz, $-\underset{5}{CH_2}-\underset{4}{C\underline{H}}=C\langle$); doppeltes Dublett (1H, δ = 2.71, J_1 = 10 Hz, J_2 = 5 Hz, $-\underset{8}{CH}-\underset{7}{C\underline{H}}-\underset{15}{CH}=CCl_2$).

$C_{16}H_{22}Cl_2$ (285.3) Ber. C 67.42 H 7.78 Cl 24.88 Gef. C 67.29 H 7.69 Cl 25.29

[232/64]

Bromo-3α longifolène XXXII

La réaction est effectuée dans des conditions anhydres, dans un ballon muni d'un réfrigérent et d'un tube dessèchant avec de la soude. On dissout 1 g. de bromo-3α (7β H) longifolanol-15 XI (R = H) dans du benzène anhydre (100 cc), rajoute du pentachlorure de phosphore (700mg.), laisse à reflux pendant une heure, ajoute de l'éther de pétrole, lave à l'eau, évapore à sec. On obtient ainsi une huile (1,09 g) que l'on filtre rapidement sur de l'alumine (40 g Woehlm basique) en éluant avec de l'éther de pétrole. Le produit cristallisé (406mg) obtenu est recristallisé rapidement dans le méthanol.

F = 84 - 85° $[\alpha]_D$ = + 14° (C = 0,2 $CH Cl_3$)

IR ($CH Cl_3$) : δ (CH) $C(CH_3)_2$ 1370, 1380 cm^{-1}

RMN ($C Cl_4$) : CH_3 - 12, CH_3 - 13 1,12 (s) ; $C\underline{H}_3$ - 14, 1 (s) ; C = $C\underline{H}_2$ 4,56, 4,81 (s) ; H-3 4,45 ; J = 9 J = 4 Hz (d de d)

Analyse : $C_{15} H_{23} Br$ Calc.% : C 63,6 H 8,2
Tr. : 63,4 8,2

Solvolyse du bromo-3α longifolène XXXII par l'alcool tertiobutylique aqueux.

On dissout 410mg de bromo-3α longifolène XXXII dans 18 ml d'alcool t-butylique aqueux (2/1) rajoute du carbonate de calcium (150mg) laisse à reflux pendant 2 h., évapore à sec, reprend avec de l'éther et évapore à sec. On chromatographie le produit de réaction (294mg.) sur de l'alumine (10 g). A l'éther de pétrole on élue 64mg. d'une huile constituée en majeur partie de tertiobutoxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIV (purifié par chromatographie en phase gazeuse préparative : colonne SE 30 et distillation). A l'éther on élue 190mg d'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII.

Tertiobutoxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIV

$[\alpha]_D$ = - 84° (C = 0,3 CH Cl_3)

RMN (C Cl_4) : CH_3 - 12 CH_3 - 13, 0,97, 1,03 (s) ; CH_3 - 14, 0,83 (s) ; $(C\underline{H}_3)_3C$, 1,25 (s)

M : M - 56 : 220 (- $\frac{CH_3}{CH_3}$> =)

Hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII

F : 102 - 107° $[\alpha]_D$ = - 108° (C = 0,4 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) : ν(O - H) 3600 cm^{-1} 1050, 1070 cm^{-1}

RMN (C Cl_4) : CH_3 - 12 CH_3 - 13, 0,95, 1,02 (s) ; CH_3 - 14, 0,83 (s)

Analyse : $C_{15}H_{24}O$ Calc.% : C 81,76 H 10,98
Tr. : 81,7 11,1

Action du tétracétate de plomb dans le benzène sur l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII

On chauffe à reflux pendant 1 h. du benzène anhydre (4 cc), du tétracétate de plomb (270mg) et du carbonate de calcium (71 mg) laisse à reflux pendant une heure, ajoute 90 mg d'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII laisse à reflux pendant 15 mn, rajoute de l'eau, reprend avec de l'éther, lave avec une solution saturée d'iodure de potassium, puis avec une solution saturée d'hyposulfite de sodium, évapore à sec. Le produit de réaction (86 mg) est soumis à une chromatoplaque préparative (éluée avec 20 % d'éther dans l'éther de pétrole)
On isole ainsi 8 mg de cétone insaturée XXVI et 20 mg d'acétate XXVII.

Cétone insaturée XXVI

$[\alpha]_D$ = - 77° (C = 0,3 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) : ν (C = O) 1690 cm^{-1}; ν(C = C) 1630 cm^{-1}, 890 cm^{-1} ; δ (CH) $C(CH_3)_2$ 1350, 1370 cm^{-1}

UV (Et OH) : λ max 275, ε = 44, λ = 220, ε = 353

RMN C Cl_4) : CH_3 - 12 CH_3 - 13 1,15, 1,35 (s) ; C = $C\underline{H}_2$ 4,55 (s)

Analyse : $C_{15}H_{22}O$ Calc.% : C 82,51 H 10,16
Tr. : 82,6 10,2

Acétate XXVII

$[\alpha]_D$ = + 62° (C = 0,1 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) = 1730 cm^{-1}

RMN (C Cl_4) : CH_3 - 12, CH_3 - 13, 1,17 , 1,19 (s) ; CH_3 - 14 1,08 (s); $\underline{CH_3}$ CO_2 1,92 (s)

(benzène) : CH_3 - 12, CH_3 - 13, 1,08 , 1,17 (s) ; CH_3 - 14, 0,88 (s)

Analyse : C_{17} H_{26} O_3 Calc.% : C 73,34 H 9,41
Tr. : 73,3 9,6

M = 278 M^+ = 278 M - ACOH = 218

Réduction de l'acétate XXVII à l'hydrure de lithium et d'aluminium

On dissout 63 mg de l'acétate XXVII de l'éther anydre (5cc) rajoute de l'hydrure de lithium et d'aluminium,(20 mg) laisse à reflux pendant 5 h., rajoute de l'éther humide extrait suivant la méthode habituelle. On obtient ainsi 46 mg d'alcool XXVIII.

F = 94 - 95° ; $[\alpha]_D$ = + 27° (C = 0,2 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) : ν (OH) 3580 cm^{-1}, 1060cm^{-1}

RMN (C Cl_4) : CH_3 - 12, CH_3 - 13, 1,13 (s) ; CH_3 - 14 , 1,08 (s)

Analyse : C_{15} H_{24} O_2 Calc % : C 76, 22 H 10,24
Tr. : 75,2 10,2

Hydrogénation de la cétone insaturée XXVI

On dissout 38 mg de cétone insaturée XXVI dans de l'acide acétique glacial (1 cc) ajoute 6 mg d'oxyde de platine laisse sous atmosphère d'hydrogène pendant une nuit, évapore à sec, distille le produit de réaction. (100°, 10^{-3} mm)

$[\alpha]_D$ = + 6° (C = 0,2 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) : ν (C = O) 1690 cm^{-1}

RMN (C Cl_4) : CH_3 - 12 CH_3 - 13 1,25 1,3 (s)

UV (Et OH) : λ max : 280 ε = 26

Analyse : C_{15} H_{24} O Calc.% : C 81,76 H 10,98
Tr. : 81,7 10,8

Bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII

a) sans isolement du bromo-3α longifolène XXXII

On dissout 2,24 g. de bromo-3α (7βH)longifolanol-15, XI(R = H) dans du benzène anhydre (220 cc), ajoute 1,45 g. de pentachlorure de phosphore, laisse à reflux pendant une nuit dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un tube dessèchant avec de la soude, lave avec une solution aqueuse de soude, à l'eau, évapore à sec. Le résidu (2,3 g.) est chromatographié sur de la silice (60 g.). En éluant avec de l'éther de pétrole on obtient 914 mg. de produit dont on obtient 350 mg. de cristaux par recristallisation dans le méthanol.

F = 85 - 86 ° $[\alpha]_D$ - 66° (C = 0,2 $CH Cl_3$)

IR (Kbr) : 860, 930 cm^{-1}

RMN ($C Cl_4$) : CH_3 - 12 CH_3 - 13, 1,04, 1,07 (s) ; $C\underline{H}_3$ - 14 0,95 (s)

Analyse : $C_{15} H_{23} Br$ Calc % : C 63,66 H 8,19 Br 28,24

Tr. : 63,8 8,2 25,4

M = 284 M^+ = 284, 282 M - Br = 203

b) à partir du bromo-3α longifolène XXXII

On adsorbe 30 mg de bromo-3α longifolène XXXII dans de l'éther de pétrole sur de la silice (7,2 g.), laisse adsorbé pendant une heure, puis élue à l'éther de pétrole 10 mg. de produit mal cristallisé, que l'on recristallise dans du méthanol. Le produit obtenu est identique (IR Kbr) à celui obtenu en a).

Hydrolyse du bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII

On dissout 125 mg. de bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII dans 9 cc d'alcool tertiobutylique aqueux (1/2) rajoute 105 mg. CO_3 Ca, laisse pendant une nuit dans une bombe à 200°, évapore à sec. Le produit obtenu (90 g.) est sublimé sous vide (60° 5 X 10^{-3}) il est identique (IR) à l'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII obtenu à partir du bromo-3α longifolène XXXII

Acide cyclo [3 : 15] longifolane carboxylique - 7 XXIX

A 4,5 cc d'acide sulfurique, on rajoute lentement 0,3 cc d'acide formique et 144 mg. d'hydroxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXIII dissout dans du n-Hexane (1,8 cc) en refroidissant le mélange réaction-

nel avec de la glace, laisse réagir avec agitation magnétique pendant 2 h., verse sur de la glace, extrait à l'éther, relargue avec une solution saturée de chlorure de sodium, évapore à sec. Le produit de réaction (135 mg) est sublimé (100°, 10^{-3} mm) on obtient ainsi 46 mg. d'acide cyclo [3 : 15] longifolane carboxylique XXIX recristallisé dans l'éther de pétrole.

F = 165 - 170° $[\alpha]_D$ = - 83° (C = 0,3 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) : ν (C = O) 1690 cm^{-1}

RMN (CD Cl_3) : CH_3 - 12, CH_3 - 13, 0,99 (s) ; CH_3 - 14, 0,97 (s).

Analyse : C_{16} H_{24} O_2 Calc. % : C 77,37 H 9,74

Tr. : 77,5 9,9

Solvolyse du bromo-3αlongifolène XXXII dans de l'acide acétique

On dissout 100 mg. de bromo-3αlongifolène XXXII dans de l'acide acétique à 99 % (4 cc), laisse à reflux pendant 3h. 45 évapore presque à sec, reprend avec de l'éther relargue au ClNa. Le produit de réaction (80 mg.) est chromatographié sur de l'alumine basique Woehlm (8 g.). A l'éther de pétrole on élue 24 mg. de substance mal cristallisée, que l'on recristallise dans le méthanol. Le spectre IR (Kbr) du produit cristallisé obtenu est identique à celui d'un échantillon de bromo-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXXIII. A 5 % d'éther dans l'éther de pétrole on élue ensuite 18 mg. d'une huile : l'acétoxy-7 cyclo [3 : 15] longifolane XXII, distillée dans un tube à boule.

$[\alpha]_D$ - 72° (C = 0,3 CH Cl_3)

IR (CH Cl_3) : ν (C = O) 1725 cm^{-1}

RMN (C Cl_4) : CH_3 - 12, CH_3 - 13, 0,97, 1,08 (s) ; $C\underline{H}_3$ - 14, 0,88 (s) ; $C\underline{H}_3$ CO_2 , 1,93 (s)

M C_{17} H_{26} O_2, M = 262, M^+ = 262, M - CH_2 CO = 220, M - Ac OH = 202

Obtention du composé chloroacétylénique XXXIV

On prépare une solution de tertioamylate de potassium dans le toluène en chauffant à reflux pendant 2 h., un mélange de 170 ml de toluène, 33,6 g. d'alcool t-amylique et 16,7 g. de potassium.

On dissout 37,8 g. de bromo-3α trichloromethyl-15 (7β H) longifolane VII (X' = Br, X = Cl) dans 190 ml de la solution ainsi préparée, laisse à reflux avec agitation magnétique pendant 2 h. et extrait de la manière habituelle. On chromatographie 3 g. du produit de réaction obtenu sur 100 g. de silice élue à l'ether de pétrole, on obtient ainsi 800 mg. de produit chloroacétylénique XXXIV puis environ 300 mg. de produit chloroacétylénique IX (X = Cl)

Composé chloroacétylénique XXXIV

$[\alpha]_D$ = + 110° (C = 0,3 ; CH Cl_3)

IR (Film) : δ (CH) C $(CH_3)_2$ 1360, 1380 cm^{-1}

RMN (C Cl_4) : $C(CH_3)_2$ 0,93, 103 (d) ; J = 6 Hz ; CH_3 - 14,1 (s) ;
C= C$\underline{H}$ 5,11 (m)

Analyse : C_{16} H_{21} Cl Calc. % : C 77,2 H 8,5 Cl 14,2
Tr. : 77,2 8,8 14,9

Propositions données par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse:

"Etudes en vue de la synthèse de l'acide marasmique"

Strasbourg,le 15 février 1969
Le président du Jury,

G.OURISSON

VU et permis d'imprimer
Strasbourg,le 24 février 1969
LE DOYEN

J.H.VIVIEN